Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 121 del 26 maggio 2006 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Venerdì, 26 maggio 2006** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 06 85081

N. 127/L

DECRETO LEGISLATIVO 6 aprile 2006, n. **193.**

Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari.

S O M M A R I O

LEGGI ED ALTRI ATTI NORMATIVI

DECRETO LEGISLATIVO 6 aprile 2006, n. **193.**

Attuazione della direttiva 2004/28/CE recante codice comunitario dei medicinali veterinari.

IL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA

Visti gli articoli 76 ed 87 della Costituzione;

Vista la legge 18 aprile 2005, n. 62, ed in particolare l'articolo 1, commi 1 e 3, e l'allegato *A;*

Visto il decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, e successive modificazioni;

Vista la direttiva 2004/28/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che modifica la direttiva 2001/82/CE;

Vista la direttiva 2001/82/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari;

Visto il decreto legislativo 4 febbraio 1993, n. 66, e successive modificazioni;

Visto il decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 110;

Visto il decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 47;

Visto il decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336;

Visto il decreto del Ministero della sanità 16 maggio 2001, n. 306;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CEE) n. 2377/1990 del Consiglio, del 26 giugno 1990, che definisce una procedura comunitaria per la determinazione del limiti massimi di residui di medicinali veterinari negli alimenti di origine animale;

Vista la preliminare deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 24 gennaio 2006;

Acquisito il parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, espresso nella seduta del 1° marzo 2006;

Vista la deliberazione del Consiglio dei Ministri, adottata nella riunione del 17 marzo 2006;

Sulla proposta del Ministro per le politiche comunitarie e del Ministro della salute, di concerto con i Ministri degli affari esteri, della giustizia, delle attività produttive, dell'economia e delle finanze, dell'istruzione, dell'università e della ricerca e per gli affari regionali;

E M A N A

il seguente decreto legislativo:

TITOLO I
DEFINIZIONI

Art. 1.
Definizioni

1. Ai fini del presente decreto, si intende per:

a) Medicinale veterinario:

1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative e profilattiche delle malattie animali;

2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere usata sull'animale o somministrata all'animale allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche mediante un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, oppure di stabilire una diagnosi medica;

b) Sostanza: ogni materia indipendentemente dall'origine; tale origine può essere:

1) umana, come il sangue ed i suoi derivati;

2) animale, come microrganismi, animali interi, parti di organi, secrezioni animali, tossine, sostanze ottenute per estrazione, prodotti derivati dal sangue;

3) vegetale, come microrganismi, piante, parti di piante, secrezioni vegetali, sostanze ottenute per estrazione;

4) chimica, come elementi, materie chimiche naturali e prodotti chimici di trasformazione e di sintesi;

c) Premiscela per alimenti medicamentosi: qualsiasi medicinale veterinario preparato in anticipo per la successiva fabbricazione di alimenti medicamentosi;

d) Alimento medicamentoso: qualsiasi miscela di medicinale o medicinali veterinari e alimento preparata prima della sua immissione in commercio e destinata ad essere somministrata agli animali senza trasformazione, per le sue proprietà curative o preventive o per le altre proprietà del medicinale di cui alla lettera *a);*

e) Medicinali veterinari ad azione immunologica: medicinali veterinari somministrati agli animali allo scopo di indurre una immunità attiva o passiva o di diagnosticare la situazione immunitaria;

f) Medicinale veterinario omeopatico: ogni medicinale veterinario ottenuto da sostanze denominate materiali di partenza omeopatici secondo un processo di fabbricazione omeopatico descritto dalla Farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalle farmacopee attualmente utilizzate ufficialmente dagli Stati membri. Un medicinale veterinario omeopatico può contenere più materiali di partenza;

g) Tempo di attesa: intervallo di tempo che deve intercorrere tra l'ultima somministrazione del medici-

nale veterinario agli animali nelle normali condizioni d'uso e secondo le disposizioni del presente decreto e l'ottenimento di prodotti alimentari da tali animali per tutelare la salute pubblica garantendo che detti prodotti non contengono residui in quantità superiore ai limiti massimi di residui di sostanze attive, come stabilito ai sensi del regolamento (CEE) 2377/90;

h) Effetto collaterale negativo: la reazione nociva e non voluta ad un medicinale veterinario che si verifica alle dosi normalmente utilizzate sull'animale per la profilassi, la diagnosi o la terapia di una malattia, o per ripristinare, correggere o modificare una funzione fisiologica;

i) Effetto collaterale negativo su soggetto umano: la reazione nociva e non voluta che si verifica in un soggetto umano a seguito dell'esposizione ad un medicinale veterinario;

j) Grave effetto collaterale negativo: effetto collaterale negativo che provoca il decesso o mette in pericolo la vita di un animale, ne provoca disabilità o incapacità significativa o rappresenta una anomalia congenita o un difetto alla nascita o produce segni permanenti o duraturi nell'animale trattato;

k) Effetto collaterale negativo inatteso: effetto collaterale negativo la cui natura, gravità o conseguenza non è coerente con il riassunto delle caratteristiche del prodotto;

l) Rapporti periodici d'aggiornamento sulla sicurezza: le relazioni periodiche che contengono le informazioni specificate all'articolo 96, comma 6;

m) Studi di sorveglianza dopo l'immissione in commercio: gli studi farmacoepidemiologici o la sperimentazione clinica effettuati conformemente alle condizioni che regolano l'autorizzazione all'immissione in commercio allo scopo di identificare e valutare un rischio relativo alla sicurezza di un medicinale veterinario per il quale è stata già rilasciata l'autorizzazione;

n) Uso improprio: l'uso di un medicinale veterinario in modo non conforme a quanto indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto; il termine si riferisce anche all'abuso grave o all'uso scorretto di un medicinale veterinario;

o) Diminuzione dell'efficacia: diminuzione dell'efficacia clinica del trattamento con il medicinale veterinario rispetto a quella attesa in base alle indicazioni per l'uso riportate nel sommario delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo;

p) Distribuzione all'ingrosso di medicinali veterinari: ogni attività che comporta l'acquisto, la vendita, l'importazione, l'esportazione o qualsiasi altra transazione commerciale avente per oggetto medicinali veterinari, a fini di lucro o meno, ad esclusione:

1) delle forniture al dettaglio di medicinali veterinari da parte di farmacisti dietro presentazione di ricetta medico veterinaria, ove prescritta, e quelle autorizzate a norma dell'articolo 70;

2) della cessione di campioni gratuiti di medicinali veterinari a scopo dimostrativo da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o suo avente causa, ad un medico veterinario iscritto all'albo professionale;

3) delle forniture occasionali di piccoli quantitativi di medicinali veterinari da una farmacia all'altra;

4) della fornitura, da parte di un fabbricante, di medicinali veterinari che lui stesso ha fabbricato, nei casi consentiti dalla legge;

q) Rappresentante del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: la persona individuata come rappresentante locale, designata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per rappresentarlo nello Stato membro interessato;

r) Agenzia: l'agenzia europea per i medicinali istituita dal regolamento (CE) 726/2004;

s) Rischi connessi all'utilizzazione del medicinale: ogni rischio per la salute animale o umana connesso alla qualità, alla sicurezza ed all'efficacia del medicinale ed ogni rischio di effetti indesiderati sull'ambiente;

t) Rapporto rischi e benefici: la valutazione del beneficio degli effetti terapeutici del medicinale veterinario in relazione al rischio definito alla lettera *s)*;

u) Prescrizione veterinaria: ogni prescrizione di medicinali veterinari rilasciata da un medico veterinario conformemente alla normativa nazionale vigente;

v) Denominazione di medicinale veterinario: la denominazione, che può essere un nome di fantasia non confondibile con una denominazione comune o con altra di un farmaco già autorizzato, ovvero una denominazione comune o scientifica accompagnata dal marchio o dal nome del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

w) Denominazione comune: la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità ovvero, in mancanza di essa, la denominazione comune usuale;

x) Dosaggio di medicinale: il contenuto, in sostanze attive, espresso in quantità per unità posologica, per unità di volume o di peso secondo la forma farmaceutica;

y) Confezionamento primario: il contenitore o qualunque altra forma di confezionamento che si trova a diretto contatto con il medicinale;

z) Confezionamento esterno: l'imballaggio in cui è collocato il confezionamento primario;

aa) Etichettatura: informazioni relative al medicinale poste sul confezionamento primario o esterno;

bb) Foglietto illustrativo: il foglietto che accompagna il medicinale, sul quale sono riportate informazioni destinate all'utilizzatore;

cc) Comitato prodotti medicinali veterinari: il comitato per i medicinali veterinari, di seguito denominato CVMP, composto da rappresentanti degli Stati membri e della Commissione europea, preposto a facilitare l'adozione di decisioni comuni da parte degli Stati membri in materia di autorizzazioni all'immissione in commercio;

dd) Gruppo di coordinamento: il gruppo composto da un rappresentante di ciascuno Stato membro, preposto all'esame di tutte le questioni concernenti l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario in due o più Stati membri, secondo le procedure di cui al Capo IV;

ee) Medicinale veterinario biologico: prodotto il cui principio attivo è una sostanza biologica, prodotta o estratta da fonte biologica quali microrganismi, organi e tessuti di origine animale o vegetale, cellule o liquidi biologici di origine umana o animale e costrutti cellulari biotecnologici, substrati cellulari, ricombinanti o meno, incluse le cellule primarie.

Titolo II

CAMPO DI APPLICAZIONE

Art. 2.

Campo di applicazione

1. Il presente decreto si applica ai medicinali veterinari, incluse le premiscele per alimenti medicamentosi, destinati ad essere immessi in commercio e preparati industrialmente o nella cui fabbricazione interviene un processo industriale. Le norme del presente decreto, ad eccezione di quanto previsto dall'articolo 20, comma 4, e dall'articolo 45, si applicano anche ai medicinali veterinari omeopatici.

2. In caso di dubbio, se un prodotto, tenuto conto dell'insieme delle sue caratteristiche, può rientrare contemporaneamente nella definizione di medicinale veterinario e nella definizione di un prodotto disciplinato da altre normative, si applicano le disposizioni del presente decreto.

3. Il presente decreto si applica anche alle sostanze attive usate come materie prime, secondo quanto disciplinato dagli articoli 52, 53, 69 e 100. Per talune sostanze che entrano nella composizione di medicinali veterinari aventi proprietà anabolizzanti, antinfettive, antiparassitarie, antinfiammatorie, ormonali o psicotrope si applica anche quanto stabilito dall'articolo 69.

Art. 3.

Fattispecie escluse dalla disciplina

1. Il presente decreto non si applica:

a) agli alimenti medicamentosi disciplinati dal decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 90 e successive modificazioni;

b) ai medicinali veterinari ad azione immunologica inattivati aventi caratteristiche di vaccini stabulogeni ed autovaccini di cui al decreto del Ministro della sanità 17 marzo 1994, n. 287;

c) ai medicinali veterinari a base di isotopi radioattivi;

d) agli additivi disciplinati ai sensi del regolamento (CE) n. 1831/2003;

e) fatto salvo l'articolo 116, ai medicinali per uso veterinario destinati alle prove di ricerca e sviluppo;

f) ai gas anestetici ai quali si applica la disciplina di cui al decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538.

2. Fatte salve le disposizioni relative alla detenzione, alla prescrizione, alla fornitura ed alla somministrazione dei medicinali veterinari, il presente decreto non si applica:

a) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione veterinaria destinata ad un determinato animale o ad un ristretto numero di animali, comunemente noti come formula magistrale;

b) ai medicinali preparati in farmacia in base alle prescrizioni della farmacopea e destinati ad essere forniti direttamente all'utente finale, comunemente noti come formula officinale.

Art. 4.

Talune deroghe alle norme di AIC

1. L'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari, di seguito denominata AIC, destinati esclusivamente ad essere utilizzati per i pesci d'acquario, gli uccelli da gabbia e da voliera, i piccioni viaggiatori, gli animali da terrario, i piccoli roditori, i furetti e i conigli da compagnia sempre che non siano destinati all'alimentazione umana, purché detti medicinali non contengano sostanze la cui utilizzazione esiga un controllo veterinario e siano presi tutti i provvedimenti possibili per evitare l'uso non autorizzato di tali medicinali per altri animali, può essere rilasciata ammettendo talune deroghe agli articoli 6, 7 e 8.

Titolo III

IMMISSIONE IN COMMERCIO

Capo I

Autorizzazione all'immissione in commercio

Art. 5.

Estensione ed effetti dell'autorizzazione

1. Nessun medicinale veterinario può essere immesso in commercio senza aver ottenuto l'AIC dal Ministero della salute a norma del presente decreto oppure dalla Comunità europea, ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004.

2. La destinazione ad ulteriore specie animale e le modifiche di dosaggio, la forma farmaceutica, la via di somministrazione, la confezione, ed ogni altra variazione sono autorizzate ai sensi del comma 1. In ogni caso tutte le autorizzazioni rilasciate per lo stesso farmaco fanno parte della medesima AIC globale, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 13, comma 1.

3. Il titolare dell'AIC è responsabile della commercializzazione del medicinale. La designazione di un rappresentante non esonera il titolare dell'AIC dalla sua responsabilità legale.

Art. 6.

Autorizzazioni in base agli allegati I, II o III del regolamento (CEE) n. 2377/90

1. Un medicinale veterinario è autorizzato all'immissione in commercio per la somministrazione ad una o più specie di animali destinati alla produzione di alimenti, solo se le sostanze farmacologicamente attive ivi contenute figurano negli allegati I, II o III del regolamento (CEE) n. 2377/90.

2. Qualora una modifica degli allegati del regolamento (CEE) n. 2377/90 lo richieda, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o eventualmente il Ministero della salute avviano tutte le procedure necessarie per modificare l'autorizzazione o per revocarla entro i 60 giorni successivi alla pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea della modifica degli allegati di tale regolamento.

3. In deroga al comma 1, un medicinale veterinario contenente sostanze farmacologicamente attive non incluse negli allegati I, II o III del regolamento (CEE) n. 2377/90 può essere autorizzato per animali della famiglia degli equidi che sono stati dichiarati non idonei alla macellazione per il consumo umano, ai sensi della decisione 93/623/CEE della Commissione, del 20 ottobre 1993, e della decisione 2000/68/CEE della Commissione, del 22 dicembre 1999, recante modifica della decisione 93/623/CEE. Tali medicinali veterinari non possono contenere sostanze attive che figurino nell'allegato IV del regolamento (CEE) n. 2377/90 né possono essere utilizzati nel trattamento di affezioni, come precisato nel riassunto delle caratteristiche dei prodotti autorizzati, per le quali esiste un medicinale veterinario autorizzato per animali della famiglia degli equidi.

Art. 7.

Utilizzo di medicinali veterinari autorizzati in altro Stato membro

1. Quando la situazione sanitaria lo richiede, il Ministero della salute può autorizzare l'immissione in commercio o la somministrazione agli animali di medicinali veterinari autorizzati in un altro Stato membro conformemente alle disposizioni comunitarie.

Art. 8.

Deroghe all'articolo 5

1. In deroga all'articolo 5, comma 1 il Ministero della salute può:

a) autorizzare temporaneamente, in caso di epizoozie gravi, l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica senza AIC, in assenza di medicinali appropriati e dopo aver informato la Commissione europea delle condizioni d'impiego particolareggiate disposte;

b) consentire l'utilizzo di un medicinale veterinario ad azione immunologica privo di AIC, a norma dell'articolo 5, comma 1, su un animale oggetto di importazione o esportazione da o verso un paese terzo, quando quest'ultimo sia sottoposto a specifiche disposizioni sanitarie obbligatorie ed il medicinale risulti autorizzato a norma della legislazione del paese terzo autorizzato. In tal caso sono adottate tutte le misure appropriate in materia di controllo all'importazione ed all'uso di tale medicinale ad azione immunologica.

Art. 9.

Divieto di uso di medicinali veterinari non autorizzati

1. È vietata la somministrazione agli animali di medicinali veterinari non autorizzati, salvo che si tratti delle sperimentazioni di medicinali veterinari di cui all'articolo 12, comma 3, lettera *j)*, autorizzate conformemente alla normativa vigente.

Art. 10.

Uso in deroga per animali non destinati alla produzione di alimenti

1. Ove non esistano medicinali veterinari autorizzati per curare una determinata affezione di specie animale non destinate alla produzione di alimenti, il veterinario responsabile può, in via eccezionale, sotto la sua diretta responsabilità ed al fine di evitare all'animale evidenti stati di sofferenza, trattare l'animale interessato:

a) con un medicinale veterinario autorizzato in Italia per l'uso su un'altra specie animale o per un'altra affezione della stessa specie animale;

b) in mancanza di un medicinale di cui alla lettera *a)*:

1) con un medicinale autorizzato per l'uso umano. In tal caso il medicinale può essere autorizzato solo dietro prescrizione medico veterinaria non ripetibile;

2) con un medicinale veterinario autorizzato in un altro Stato membro dell'Unione europea conformemente a misure nazionali specifiche, per l'uso nella stessa specie o in altra specie per l'affezione in questione, o per un'altra affezione;

c) in mancanza dei medicinali di cui alla lettera *b)*, con un medicinale veterinario preparato estemporaneamente da un farmacista in farmacia a tale fine, conformemente alle indicazioni contenute in una prescrizione veterinaria.

2. In deroga a quanto disposto all'articolo 11, le disposizioni di cui al comma 1 si applicano anche al trattamento di un animale appartenente alla famiglia degli equidi da parte di un veterinario, a condizione che l'animale interessato sia stato dichiarato non destinato alla macellazione per il consumo umano conformemente alla normativa comunitaria.

Art. 11.

Uso in deroga per animali destinati alla produzione di alimenti

1. Ove non esistano medicinali veterinari autorizzati per trattare una determinata affezione di specie animali destinati alla produzione di alimenti, il veterinario responsabile può, in via eccezionale, sotto la propria

responsabilità ed al fine di evitare all'animale evidenti stati di sofferenza, trattare l'animale interessato in uno specifico allevamento:

a) con un medicinale veterinario autorizzato in Italia per l'uso su un'altra specie animale o per un'altra affezione sulla stessa specie;

b) in mancanza di un medicinale veterinario di cui alla lettera *a)*:

1) con un medicinale autorizzato per l'uso umano;

2) con un medicinale veterinario autorizzato in un altro Stato membro per l'uso sulla stessa specie o su un'altra specie destinata alla produzione di alimenti per l'affezione di cui trattasi o per un'altra affezione;

c) in mancanza di un medicinale di cui alla lettera *b)*, con un medicinale veterinario preparato estemporaneamente da un farmacista a tal fine, conformemente alle indicazioni contenute in una prescrizione veterinaria.

2. Le sostanze farmacologicamente attive del medicinale di cui al comma 1, devono essere comprese negli allegati I, II, e III del regolamento (CEE) n. 2377/90 ed un veterinario responsabile deve prescrivere un appropriato tempo di attesa per tali animali per garantire che gli alimenti derivanti dagli animali trattati non contengano residui nocivi per i consumatori. Il tempo di attesa, a meno che non sia indicato sul medicinale impiegato per le specie interessate, non può essere inferiore a sette giorni per le uova ed il latte, a ventotto giorni per la carne di pollame e di mammiferi, inclusi il grasso e le frattaglie, e a 500 gradi/giorno per le carni di pesce. Altre sostanze farmacologicamente attive ritenute indispensabili per il trattamento di affezioni degli equidi destinati alla produzione di alimenti e non ricomprese nel regolamento (CEE) n. 2377/90 possono essere impiegate con un tempo di attesa di almeno sei mesi, purché presenti in apposito elenco stabilito in sede comunitaria.

3. Ove venga impiegato un medicinale veterinario omeopatico i cui principi attivi sono inclusi nell'allegato II del regolamento (CEE) n. 2377/90, il tempo di attesa è ridotto a zero.

4. Il medico veterinario responsabile tiene un registro numerato in cui annota tutte le opportune informazioni concernenti i trattamenti di cui al presente articolo quali l'identificazione del proprietario e degli animali, la data in cui gli animali sono stati trattati, la diagnosi, i medicinali prescritti, le dosi somministrate, la durata del trattamento e gli eventuali tempi di attesa raccomandati; il medico veterinario tiene la documentazione a disposizione delle competenti autorità sanitarie, ai fini di ispezione, per almeno 5 anni dalla data dell'ultima registrazione.

5. Il Ministero della salute indica ai soggetti responsabili le prescrizioni necessarie per l'importazione, la distribuzione, la vendita e l'informazione relativa ai medicinali autorizzati in un altro Stato membro di cui è stata autorizzata la somministrazione ad animali destinati alla produzione di alimenti ai sensi del comma 1, fatte salve le eventuali altre disposizioni comunitarie.

Art. 12.

Domanda di autorizzazione

1. La domanda di un'AIC di un medicinale veterinario è presentata al Ministero della salute salvo che ricorra il caso della procedura istituita dal regolamento (CE) n. 726/2004.

2. L'AIC può essere rilasciata solo ad un richiedente residente nella Comunità.

3. La domanda di AIC è corredata da tutte le informazioni amministrative e la documentazione scientifica necessarie per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario.

Il richiedente nella domanda di autorizzazione può chiedere che alcune delle informazioni fornite siano considerate commercialmente riservate, fornendo congrua documentazione a fondamento di tale richiesta. Il Ministero della salute, a seguito della valutazione di tale motivazione addotta, decide se e quali informazioni escludere dall'accesso del pubblico di cui all'articolo 29, comma 3. La domanda e la documentazione allegata deve essere presentata ai sensi dell'allegato I e deve contenere, in particolare, le seguenti informazioni:

a) il nome o la denominazione sociale e domicilio o la sede sociale della persona responsabile dell'immissione in commercio e, se differenti, dei fabbricanti interessati e delle località nelle quali ha luogo l'attività produttiva;

b) la denominazione del medicinale veterinario;

c) la composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti il medicinale veterinario, compresa la sua denominazione comune internazionale, di seguito denominata (DCI) raccomandata dall'OMS, ove esistente una DCI, o la sua denominazione chimica;

d) la descrizione del metodo di fabbricazione;

e) le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e gli effetti indesiderati;

f) la posologia per le diverse specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, la forma farmaceutica, le modalità e la via di somministrazione, il periodo di validità per l'utilizzazione;

g) i motivi delle misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale veterinario, per la sua somministrazione ad animali e l'eliminazione dei rifiuti, unitamente ad un'indicazione dei rischi potenziali che il medicinale veterinario potrebbe presentare per l'ambiente e per la salute dell'uomo, degli animali e delle piante;

h) l'indicazione del tempo di attesa per i medicinali da somministrare alle specie destinate alla produzione di alimenti;

i) la descrizione dei metodi di controllo utilizzati dal fabbricante;

j) risultati ottenuti:

1) dalle prove farmaceutiche: fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche;

2) dalle prove di innocuità e di studio dei residui;

3) dalle sperimentazioni precliniche e cliniche;

4) dalle prove di valutazione dei rischi che il medicinale potrebbe presentare per l'ambiente. Tale impatto deve essere studiato e devono essere previste, caso per caso, disposizioni specifiche volte a limitarlo;

k) una descrizione dettagliata del sistema di farmacovigilanza e, se del caso, del sistema di gestione dei rischi che sarà realizzato dal richiedente;

l) un riassunto delle caratteristiche del prodotto, secondo quanto previsto dall'articolo 18, e due copie dei testi degli stampati ed un originale dell'etichetta interna e del confezionamento esterno del medicinale veterinario a norma degli articoli 58, 59, 60, e 61;

m) un documento da cui risulti che il fabbricante è autorizzato a produrre medicinali veterinari;

n) la copia di tutte le AIC ottenute in un altro stato membro o in un Paese terzo per il medicinale veterinario di cui trattasi, unitamente all'elenco degli Stati membri ove sia in corso l'esame di una domanda d'autorizzazione presentata a norma del presente decreto, copia del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente a norma dell'articolo 18 oppure approvato dalle autorità competenti dello Stato membro in conformità al successivo articolo 29, copia del foglietto illustrativo proposto, e i particolari delle decisioni di rifiuto dell'autorizzazione, sia nella Comunità sia in un Paese terzo, con relativa motivazione. Le informazioni di cui alla presente lettera sono aggiornate in caso di modifiche a cura del richiedente;

o) la certificazione della presenza del responsabile del sistema di farmacovigilanza di cui all'articolo 95, comma 1, e delle infrastrutture necessarie per notificare eventuali reazioni avverse che si sospetta si siano verificati sia nella Comunità sia in un Paese terzo;

p) nel caso di medicinali veterinari destinati ad una o più specie destinate alla produzione di alimenti contenenti una o più sostanze farmacologicamente attive che non sono ancora state incluse, per le specie considerate negli allegati I, II o III del regolamento (CEE) n. 2377/90, un attestato che certifichi la presentazione all'Agenzia di una domanda valida di determinazione dei limiti massimi di residui, secondo quanto disposto da tale regolamento.

4. Insieme ai documenti e alle informazioni sui risultati delle prove di cui alla lettera *j)* del comma 3, sono presentati dettagliati e critici riassunti compilati secondo le disposizioni dell'articolo 19.

5. La domanda di cui al comma 1, qualora riguardi un medicinale veterinario da impiegare su una o più specie animali destinate alla produzione di alimenti, che contenga sostanze farmacologicamente attive non ancora incluse, per le specie considerate, negli allegati I, II o III del regolamento (CEE) n. 2377/90, può essere avanzata solo dopo la presentazione della domanda di determinazione dei limiti massimi di residui a norma dell'articolo 6 del citato regolamento. La domanda di autorizzazione di cui al comma 1 non può essere presentata prima che siano trascorsi sei mesi dalla presentazione della domanda per la determinazione dei residui.

6. Nel caso di medicinali veterinari di cui all'articolo 6, comma 3, può essere richiesta l'autorizzazione all'immissione in commercio anche in assenza della domanda a norma del regolamento (CEE) n. 2377/90 di cui all'articolo 6, comma 2. In ogni caso deve essere allegata alla domanda tutta la documentazione scientifica necessaria per dimostrare la qualità, la sicurezza e l'efficacia del medicinale veterinario, come previsto al comma 3.

Art. 13.

Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

1. Ai fini del presente articolo s'intende per:

a) medicinale di riferimento: un medicinale autorizzato in conformità agli articoli 5 e 12;

b) medicinale generico: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano, in base alle informazioni supplementari fornite dal richiedente, differenze significative delle proprietà relative alla sicurezza, o di quelle relative all'efficacia. Agli effetti della presente lettera, le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. Il richiedente può non presentare studi di biodisponibilità se può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee guida.

2. In deroga all'articolo 12, comma 3, lettera *j)*, nn. 2) e 3), fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove di innocuità, degli studi dei residui o delle sperimentazioni precliniche e cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato a norma dell'articolo 5 per almeno otto anni in Italia o in altro Stato membro.

3. Un medicinale veterinario generico autorizzato ai sensi del comma 2 non può essere immesso in commercio finché non siano trascorsi dieci anni dalla prima autorizzazione del medicinale di riferimento.

4. Se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato in Italia ma in un altro Stato membro della Comunità europea, il richiedente indica nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato. Il Ministero della salute chiede all'autorità competente dell'altro Stato membro di trasmettere, entro un mese, la conferma che il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato, insieme alla composizione completa

del medicinale di riferimento e, se necessario, ad altra documentazione pertinente, con riferimento, in particolare, alla data dell'AIC rilasciata nello Stato estero.

5. Per i medicinali veterinari destinati ai pesci ed alle api o ad altre specie indicate in sede comunitaria, il periodo decennale di cui al comma 3 è esteso a 13 anni.

6. Se il medicinale veterinario non rientra nella definizione di medicinale generico di cui al comma 1, lettera *b)*, o se non è possibile dimostrare la bioequivalenza mediante studi di biodisponibilità o in caso di cambiamenti della o delle sostanze attive, delle indicazioni terapeutiche, del dosaggio, della forma farmaceutica o della via di somministrazione rispetto a quelle del medicinale di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle prove d'innocuità e di studio dei residui e delle prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche appropriate.

7. Se un medicinale veterinario biologico simile ad un medicinale veterinario biologico di riferimento non soddisfa le condizioni della definizione di medicinale generico, a causa in particolare di differenze attinenti alle materie prime o ai processi di fabbricazione del medicinale veterinario biologico e del medicinale veterinario biologico di riferimento, il richiedente è tenuto a fornire i risultati delle appropriate prove precliniche o sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. Il tipo e la quantità dei dati supplementari da fornire devono soddisfare i criteri pertinenti di cui all'allegato I e alle appropriate linee guida. I risultati delle altre prove e sperimentazioni contenuti nel fascicolo del medicinale di riferimento non devono essere forniti.

8. Per i medicinali veterinari destinati ad una o più specie di animali utilizzati per la produzione di alimenti e che contengono una sostanza attiva nuova non autorizzata nella Comunità al 30 aprile 2004, il periodo decennale di cui al comma 3, è prolungato di un anno per ogni estensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio ad un'altra specie di animali destinati alla produzione di alimenti, a condizione che detta estensione sia ottenuta nei cinque anni successivi all'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Tale periodo, tuttavia, non supera i 13 anni per un'autorizzazione all'immissione in commercio relativa a quattro o più specie di animali destinati alla produzione di alimenti.

9. L'estensione del periodo decennale a 11, 12 o 13 anni per un medicinale veterinario destinato a specie destinate alla produzione di alimenti è concessa solo a condizione che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia attivato la procedura, prevista nell'articolo 6 del regolamento (CEE) n. 2377/90 necessaria a determinare i limiti massimi di residui per le specie oggetto dell'autorizzazione.

10. L'esecuzione degli studi e delle sperimentazioni necessari ai fini dell'applicazione dei commi 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, non comportano pregiudizio alla tutela della proprietà industriale e commerciale.

Art. 14.

Domande bibliografiche di AIC

1. In deroga all'articolo 12, comma 3, lettera *j)*, nn. 2) e 3), e fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove d'innocuità, degli studi dei residui o delle prove precliniche o sperimentazioni cliniche, se può dimostrare che le sostanze attive del medicinale veterinario sono state d'impiego veterinario ben consolidato nella Comunità da almeno dieci anni e presentano una riconosciuta efficacia ed un livello accettabile di sicurezza, secondo le condizioni di cui all'allegato I. In tale caso, il richiedente è tenuto a fornire l'appropriata letteratura scientifica di riferimento.

2. La relazione di valutazione pubblicata dall'Agenzia a seguito dell'esame di una domanda di determinazione dei limiti massimi di residui a norma del regolamento (CEE) n. 2377/90 può essere utilizzata come letteratura scientifica, in particolare per i risultati delle prove d'innocuità.

3. Qualora un richiedente ricorra ad una letteratura scientifica al fine di ottenere un'autorizzazione per una specie destinata alla produzione d'alimenti e presenti per lo stesso medicinale, al fine di ottenere un'autorizzazione per un'altra specie destinata alla produzione d'alimenti, nuovi studi di residui a norma del regolamento (CEE) n. 2377/90, nonché nuove sperimentazioni cliniche, un terzo non può avvalersi di tali studi e sperimentazioni, nell'ambito dell'articolo 13, per un periodo di tre anni dalla data di rilascio dell'autorizzazione per la quale sono stati realizzati.

Art. 15.

Associazioni fisse

1. Nel caso di medicinali veterinari contenenti sostanze attive presenti nella composizione di medicinali veterinari autorizzati, ma non ancora usate in associazione a fini terapeutici, devono essere forniti, ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera *j)*, nn. 2) e 3), i risultati delle prove d'innocuità, degli studi dei residui, se necessari, e delle nuove prove precliniche o delle nuove sperimentazioni cliniche relative all'associazione, ma non è necessario fornire documentazione scientifica relativa ad ogni singola sostanza attiva.

Art. 16.

Consenso all'utilizzazione del dossier da parte di terzi

1. Dopo il rilascio dell'AIC, il titolare dell'autorizzazione può consentire che sia fatto ricorso alla documentazione farmaceutica, d'innocuità, di studio dei residui, preclinica e clinica contenuta nel dossier del proprio medicinale al fine della successiva presentazione di una

domanda relativa ad altri medicinali che hanno una identica composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive e la stessa forma farmaceutica.

Art. 17.

Deroghe alle sperimentazioni di campo di medicinali veterinari ad azione immunologia inattivati

1. In deroga all'articolo 12, comma 3, lettera *j)*, in circostanze eccezionali concernenti medicinali veterinari ad azione immunologica inattivati, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati di talune sperimentazioni sul campo nella specie cui i medicinali sono destinati, se tali sperimentazioni non possono essere eseguite per giustificate ragioni, in particolare a causa di altre disposizioni normative.

Art. 18.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui all'articolo 12, comma 3, lettera *l)*, contiene, nell'ordine di seguito indicato, le seguenti informazioni:

a) denominazione del medicinale veterinario seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica;

b) composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive e componenti dell'eccipiente, la cui conoscenza sia necessaria per una corretta somministrazione del medicinale. Sono utilizzate le denominazioni comuni usuali o la denominazione chimica;

c) forma farmaceutica;

d) informazioni cliniche:

1) specie cui è destinato il farmaco;

2) indicazioni per l'utilizzazione, precisando le specie cui è destinato il farmaco;

3) controindicazioni;

4) avvertenze speciali per ciascuna delle specie cui è destinato il farmaco;

5) precauzioni speciali da prendere per l'impiego, comprese le precauzioni speciali che la persona che somministra il medicinale agli animali deve prendere;

6) effetti indesiderati: frequenza e gravità;

7) impiego nel corso della gravidanza, dell'allattamento o dell'ovodeposizione;

8) interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione;

9) posologia e via di somministrazione;

10) sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza e antidoti) se necessario;

11) tempi di attesa per i diversi alimenti, anche qualora il tempo d'attesa sia nullo;

e) proprietà farmacologiche:

1) proprietà farmacodinamiche;

2) proprietà farmacocinetiche;

f) informazioni farmaceutiche:

1) elenco degli eccipienti;

2) incompatibilità principali;

3) periodo di validità per l'impiego, all'occorrenza dopo la ricostituzione del medicinale o dopo che il confezionamento primario sia stato aperto per la prima volta;

4) precauzioni speciali da prendere per la conservazione;

5) natura e composizione del confezionamento primario;

6) eventuali precauzioni speciali da prendere, ove opportuno, per eliminare il medicinale veterinario inutilizzato o i materiali di rifiuto prodotti dall'utilizzazione del medicinale;

g) titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

h) numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

i) data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione;

j) data della revisione del testo.

2. Per le autorizzazioni di cui all'articolo 13 non è necessario includere quelle parti del riassunto delle caratteristiche del medicinale di riferimento che si riferiscono ad indicazioni o a forme di dosaggio ancora coperte dal diritto di brevetto al momento dell'immissione in commercio del medicinale generico.

3. Il contenuto del riassunto delle caratteristiche del prodotto, di cui al comma 1, può essere modificato con decreto del Ministero della salute, conformemente alle disposizioni comunitarie.

Art. 19.

Esperti che elaborano le documentazioni

1. A cura del richiedente, i riassunti dettagliati di cui all'articolo 12, comma 4, prima di essere presentati al Ministero della salute, devono essere elaborati e firmati da esperti in possesso delle necessarie qualifiche tecniche o professionali, correlate alla materia trattata, specificate in un breve *curriculum vitae*.

2. Le persone in possesso delle qualifiche tecniche e professionali di cui al comma 1 giustificano l'eventuale ricorso alla letteratura scientifica di cui all'articolo 14, nei riassunti dettagliati di cui al comma 3, conformemente alle previsioni dell'allegato tecnico sulla domanda di AIC.

3. I riassunti dettagliati sono parte del dossier che il richiedente presenta al Ministero della salute.

Capo II

DISPOSIZIONI SPECIALI RELATIVE AI MEDICINALI VETERINARI OMEOPATICI

Art. 20.

Procedura semplificata di registrazione

1. L'AIC è rilasciata con procedura semplificata di registrazione ai medicinali veterinari omeopatici destinati ad animali da compagnia o a specie esotiche la cui carne o i cui prodotti non sono destinati al consumo umano e che soddisfino tutte le condizioni di cui al comma 2, lettere *a)*, *b)*, *c)*.

2. Salve le disposizioni del regolamento (CEE) n. 2377/90 sulla determinazione dei limiti massimi di residui per le sostanze farmacologicamente attive indirizzate agli animali destinati alla produzione d'alimenti, sono soggetti ad una speciale procedura di registrazione semplificata i medicinali omeopatici veterinari che soddisfano tutte le seguenti condizioni:

a) via di somministrazione descritta dalla Farmacopea europea o, in assenza di tale descrizione, dalla Farmacopea nazionale;

b) assenza di indicazioni terapeutiche particolari sull'etichetta o tra le informazioni di qualunque tipo relative al medicinale veterinario;

c) grado di diluizione tale da garantire l'innocuità del medicinale. In particolare il medicinale non può contenere più di una parte per 10.000 di tintura madre.

3. All'atto del rilascio dell'autorizzazione, il Ministero della salute determina le relative modalità di dispensazione.

4. Alla procedura semplificata di registrazione dei medicinali omeopatici veterinari di cui ai commi 1 e 2, eccezione fatta per la prova dell'effetto terapeutico, si applicano per analogia i criteri e le norme procedurali previsti dal capo III, ad esclusione di quanto previsto all'articolo 29.

Art. 21.

Contenuto della domanda di registrazione semplificata

1. La domanda di registrazione semplificata può riguardare una serie di medicinali ottenuti dagli stessi materiali di partenza omeopatici. A tale domanda sono acclusi i seguenti documenti ed informazioni che hanno in particolare lo scopo di dimostrare la qualità farmaceutica e l'omogeneità del lotto di fabbricazione di tali medicinali:

a) denominazione scientifica, o altra denominazione figurante in una Farmacopea, dei materiali di partenza omeopatici, con indicazione delle diverse vie di somministrazione, forme farmaceutiche e gradi di diluizione da registrare;

b) fascicolo che descriva le modalità per l'ottenimento ed il controllo dei materiali di partenza omeopatici e ne dimostri il carattere omeopatico mediante un'adeguata bibliografia; nel caso di medicinali omeopatici veterinari contenenti sostanze biologiche, una descrizione delle misure prese per garantire l'assenza di qualsiasi agente patogeno;

c) documentazione di produzione e controllo per ciascuna forma farmaceutica e descrizione del metodo di diluizione e dinamizzazione;

d) autorizzazione alla fabbricazione dei medicinali in oggetto;

e) copia delle registrazioni o delle autorizzazioni eventualmente ottenute per gli stessi medicinali in altri Stati membri;

f) uno o più modelli originali del confezionamento esterno, dell'etichettatura del confezionamento primario ed eventualmente del foglietto illustrativo dei medicinali da registrare recanti, oltre all'indicazione MEDICINALE VETERINARIO OMEOPATICO, in caratteri leggibili le seguenti informazioni:

1) denominazione scientifica del materiale di partenza omeopatico, seguito dal grado di diluizione espresso con i simboli della farmacopea utilizzata;

2) nome ed indirizzo del responsabile dell'immissione in commercio e, se diverso, del fabbricante;

3) modo di somministrazione e, se necessario, via di somministrazione;

4) mese e anno di scadenza;

5) forma farmaceutica;

6) contenuto della confezione;

7) eventuali precauzioni particolari da prendersi per la conservazione del medicinale;

8) specie animale di destinazione;

9) avvertenze speciali, se il medicinale le richiede;

10) numero del lotto di fabbricazione;

11) numero di registrazione;

g) dati concernenti la stabilità del medicinale;

h) tempo di attesa proposto, unitamente a tutti i dati esplicativi necessari.

Art. 22.

Medicinali omeopatici a cui non si applica la procedura semplificata di registrazione

1. I medicinali omeopatici veterinari non contemplati all'articolo 20, comma 2, sono autorizzati a norma degli articoli 12, 14, 15, 16, 17 e 18.

2. Il Ministro della salute, con proprio decreto, emana apposite disposizioni per l'effettuazione delle prove d'innocuità e le sperimentazioni precliniche e cliniche dei medicinali omeopatici che non soddisfano le condizioni di cui all'articolo 20, comma 2, lettere *a)*, *b)*, *c)*, previsti per la somministrazione agli animali da compagnia ed alle specie esotiche non destinate alla produzione di alimenti, secondo i principi e le caratteristiche della medicina omeopatica praticata. In tale caso il Ministero della salute notificherà alla Commissione le regole speciali adottate.

Art. 23.

Uso in deroga dei medicinali omeopatici veterinari

1. Ove la scelta terapeutica è indirizzata all'impiego di medicinali omeopatici veterinari, si applicano le modalità dell'uso in deroga di cui all'articolo 10, per animali non destinati alla produzione di alimenti e all'articolo 11, commi 1, 3, 4, per animali destinati alla produzione di alimenti, se le sostanze attive presenti nel medicinale figurano nell'allegato II del regolamento (CEE) n. 2377/90, sotto la responsabilità di un medico veterinario, con ricetta medico veterinaria in copia unica non ripetibile.

2. Il Ministero della salute nell'attuazione dell'articolo 11, comma 5, prevede anche le misure appropriate per controllare l'uso di medicinali omeopatici veterinari registrati o autorizzati in un altro Stato membro, in attuazione delle disposizioni comunitarie e impiegati in Italia per l'uso sulla stessa specie, conformemente all'articolo 11, comma 1, lettera *b)*, n. 2).

Art. 24.

Disposizione transitoria sui medicinali omeopatici

1. I medicinali veterinari omeopatici in commercio conformemente alla normativa previgente possono continuare ad essere commercializzati fino al 31 dicembre 2008, a condizione che entro sei mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, i richiedenti, per gli stessi medicinali, presentino una domanda di registrazione semplificata o di autorizzazione, conformemente agli articoli 20, 21 e 22.

Art. 25.

Disposizioni speciali

1. Le disposizioni di cui al capo II non si applicano ai medicinali veterinari ad azione immunologica.

Capo III

PROCEDURE RELATIVE ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Art. 26.

Durata del procedimento

1. Il Ministero della salute conclude il procedimento di rilascio di un'AIC di un medicinale veterinario entro 210 giorni dalla ricezione di una domanda valida, ai sensi dell'articolo 12, comma 3. I decreti d'autorizzazione sono pubblicati per estratto nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

2. Qualora la domanda di rilascio di un'autorizzazione sia presentata, oltre che in Italia, anche in un altro Stato membro si applicano gli articoli 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 e 45.

3. Il Ministero della salute, qualora nel corso dell'istruttoria rilevi che un'altra domanda di AIC per lo stesso medicinale è all'esame in un altro Stato membro, non procede alla valutazione della domanda e informa il richiedente che si applicano gli articoli 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 e 45.

4. Il Ministero della salute, quando nel corso dell'istruttoria è informato, a norma dell'articolo 12, comma 3, lettera *n)*, che un altro Stato membro ha autorizzato il medicinale oggetto di domanda di AIC, respinge la domanda se non è stata presentata a norma degli articoli 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 e 45.

Art. 27.

Istruttoria della domanda

1. Per esaminare la domanda presentata a norma degli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17, il Ministero della salute:

a) verifica che la documentazione presentata a sostegno della domanda sia conforme agli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17 ed esamina se sussistono le condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

b) può sottoporre il medicinale veterinario, i suoi principi attivi e, all'occorrenza i prodotti intermedi o altri componenti, alla verifica dell'Istituto superiore di sanità, o di un laboratorio ufficiale incaricato a tale fine e si accerta che i metodi di controllo impiegati dal fabbricante e descritti nella documentazione conformemente all'articolo 12, comma 3, lettera *i)*, siano soddisfacenti;

c) può consultare un laboratorio nazionale o comunitario di riferimento per accertare che il metodo analitico di rilevazione dei residui proposto dal richiedente a norma dell'articolo 12, comma 3, lettera *j)*, n. 2), sia soddisfacente;

d) può, se del caso, esigere che il richiedente fornisca ulteriori, valide informazioni per quanto riguarda gli elementi di cui agli articoli 12, 14, 15, 16 e 17. In tale caso il termine di cui all'articolo 26 è sospeso finché non saranno forniti i dati supplementari richiesti. Parimenti detti termini sono sospesi per il tempo eventualmente concesso al richiedente per presentare chiarimenti orali o scritti.

2. Il Ministero della salute, per la valutazione dei dossier di registrazione dei medicinali veterinari, nonché per l'esame di argomenti di carattere generale inerente i medicinali veterinari, si avvale del supporto tecnico della Commissione consultiva del farmaco veterinario (CCFV), istituita con decreto del Ministero della sanità in data 20 aprile 1990.

Art. 28.

Medicinali veterinari importati

1. Se si tratta di medicinali veterinari provenienti da Paesi terzi, il Ministero della salute:

a) prima di concedere l'autorizzazione, accerta che i fabbricanti siano in grado di produrre nell'osservanza delle indicazioni fornite ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera *d)*, e di effettuare i controlli secondo i metodi descritti nella documentazione, conformemente all'articolo 12, comma 3, lettera *i)*;

b) autorizza in caso particolare a fare eseguire da terzi talune fasi della produzione e alcuni dei controlli di cui alla lettera *a)*; in tale caso, le ispezioni si effettuano anche in tali stabilimenti.

Art. 29.

Informazioni sull'AIC

1. Il Ministero della salute, rilascia al titolare l'AIC unitamente al testo approvato del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

2. Le informazioni relative al medicinale veterinario, in particolare l'etichettatura ed il foglietto illustrativo, devono essere conformi al riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato al momento del rilascio dell'autorizzazione all'AIC e le successive modifiche.

3. Il Ministero della salute rende prontamente accessibile al pubblico l'AIC insieme al riassunto delle caratteristiche del prodotto per ogni medicinale veterinario che ha autorizzato e controlla la corretta attuazione del comma 2.

4. I competenti organi del Ministero della salute redigono una relazione di valutazione e formulano osservazioni sul fascicolo per quanto riguarda i risultati delle prove farmaceutiche, d'innocuità, di studi dei residui, delle sperimentazioni precliniche e cliniche del medicinale veterinario interessato. La relazione di valutazione è aggiornata ogniqualvolta si rendano disponibili nuove informazioni rilevanti ai fini della valutazione della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale veterinario di cui trattasi.

5. Il Ministero della salute conserva la relazione di valutazione unitamente al proprio motivato parere e, previa cancellazione delle informazioni commerciali, la rende accessibile ai sensi della legge 7 agosto 1990, n. 241, e successive modificazioni.

Art. 30.

Autorizzazione subordinata a condizioni

1. L'autorizzazione all'AIC può essere subordinata all'obbligo per il titolare di riportare sul confezionamento primario e sul confezionamento esterno e sul foglietto illustrativo, ove sia previsto, altre avvertenze fondamentali per garantire la sicurezza e la protezione della salute, comprese quelle precauzioni particolari d'impiego ed altre avvertenze risultanti dalle sperimentazioni cliniche e farmacologiche di cui all'articolo 12, comma 3, lettera *j)*, ed agli articoli 13, 14, 15, 16 e 17, o che, dopo l'immissione in commercio, risultino dall'esperienza fatta durante l'impiego dello stesso medicinale.

2. In circostanze eccezionali e previa consultazione del richiedente, quando ricorrono ragioni obiettive e verificabili, l'autorizzazione può essere rilasciata a condizione che il richiedente istituisca meccanismi specifici, in particolare concernenti la sicurezza del medicinale veterinario, la notifica agli organi del Ministero della salute addetti alla farmacovigilanza in merito a qualsiasi incidente collegato all'utilizzazione del medicinale ed alle misure in tali casi adottate. In questi casi l'autorizzazione va confermata annualmente, previa verifica delle condizioni in essa indicate.

Art. 31.

Obblighi del titolare dell'AIC

1. Dopo il rilascio dell'AIC, il titolare tiene conto dei progressi scientifici e tecnici nei metodi di fabbricazione e controllo di cui all'articolo 12, comma 3, lettere *d)* e *j)*, ed introduce, previa autorizzazione del Ministero della salute, le necessarie modifiche affinché il medicinale sia fabbricato e controllato in conformità a metodi scientifici generalmente accettati. Parimenti il titolare dell'AIC comunica immediatamente al Ministero della salute, al fine di ottenerne la preventiva autorizzazione, qualsiasi modifica che intenda apportare alle informazioni o alla documentazione di cui agli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17.

2. Il Ministero della salute può esigere che il richiedente, al momento della presentazione della domanda di cui all'articolo 12 o il titolare dell'AIC, in qualsiasi momento, forniscano sostanze in quantità tale da permettere di effettuare i controlli idonei a rilevare la presenza di residui di medicinali veterinari negli alimenti.

3. Su richiesta del Ministero della salute, il titolare dell'AIC mette a disposizione le proprie competenze tecniche per agevolare l'applicazione del metodo analitico di rilevazione dei residui di medicinali veterinari nel laboratorio nazionale di cui all'articolo 1, comma 2, lettera *p)*, del decreto legislativo di attuazione della direttiva 2003/74/CE.

4. Il titolare dell'AIC comunica immediatamente al Ministero della salute ogni nuovo dato che possa comportare modifica delle informazioni o della documentazione di cui all'articolo 12, comma 3, agli articoli 13, 14, 15, 18 e all'allegato I. In particolare dovrà comunicare immediatamente i divieti o le restrizioni imposti in ogni altro Stato nel quale detto medicinale è immesso in commercio e qualsiasi altro nuovo dato che possa influire sulla valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale veterinario interessato. Ai fini della valutazione continua del rapporto rischio-beneficio, il Ministero della salute può, in ogni momento, chiedere al titolare dell'AIC di presentare dati che dimostrino che tale rapporto resta favorevole.

Art. 32.

Effettiva commercializzazione

1. Ottenuta l'AIC, il titolare della stessa informa il Ministero della salute che l'ha rilasciata in merito alla data d'effettiva commercializzazione del medicinale veterinario tenendo conto delle diverse confezioni autorizzate.

2. Il titolare comunica al Ministero della salute la cessazione, temporanea o definitiva, della commercializzazione del medicinale. Detta comunicazione, tranne che in casi eccezionali, deve pervenire almeno due mesi prima di tale interruzione.

3. Su richiesta del Ministero della salute, il titolare dell'AIC fornisce tutti i dati relativi al volume delle vendite de1 medicinale veterinario e qualsiasi dato in suo possesso relativo al volume delle prescrizioni.

Art. 33.

Durata, rinnovo, decadenza e rinuncia dell'AIC

1. Salvo quanto disposto dai commi 4 e 5, l'AIC ha una validità di cinque anni dal suo rilascio.

2. L'autorizzazione può essere rinnovata dopo cinque anni sulla base di una nuova valutazione del rapporto rischio beneficio. A tale fine il titolare dell'AIC presenta, almeno sei mesi prima della scadenza della validità dell'autorizzazione stessa, un elenco consolidato di tutti i documenti presentati sotto il profilo della qualità, della sicurezza e dell'efficacia, comprensivo di tutte le variazioni intervenute dopo il rilascio della prima autorizzazione. Il Ministero della salute può imporre in qualsiasi momento al richiedente di presentare i predetti documenti.

3. Nel caso in cui la domanda di rinnovo venga presentata non rispettando il termine di cui al comma 2, l'AIC perde la propria validità il giorno della sua scadenza ed è necessario presentare una nuova domanda di AIC ai sensi dell'articolo 12, comma 1.

4. Dopo il primo rinnovo, l'AIC ha validità illimitata, salvo che il Ministero della salute decida, per giustificati motivi di farmacovigilanza, di procedere ad un ulteriore rinnovo di durata quinquennale.

5. I medicinali che al momento dell'entrata in vigore del presente decreto hanno già ottenuto uno o più rinnovi dell'AIC, presentano un ulteriore domanda ai sensi del comma 2. Dopo tale rinnovo se non diversamente disposto dal Ministero della salute, l'AIC ha validità illimitata.

6. L'AIC decade se non è seguita dall'effettiva commercializzazione del medicinale veterinario autorizzato entro i tre anni successivi. L'autorizzazione decade, altresì, se un medicinale veterinario autorizzato ed immesso in commercio non è più effettivamente commercializzato per tre anni consecutivi.

7. Il Ministero della salute può, su richiesta dell'interessato o di propria iniziativa, in circostanze eccezionali e per ragioni di salute umana od animale, accordare esenzioni debitamente giustificate al comma 6.

8. I titolari di AIC di medicinali veterinari alla data di entrata in vigore del presente decreto devono trasmettere al Ministero della salute l'elenco degli stessi che sono effettivamente in commercio o da quanto tempo essi hanno cessato di esserlo.

9. Decorsi novanta giorni dalla presentazione della domanda senza che il Ministero della salute abbia comunicato all'interessato le sue motivate determinazioni, il rinnovo si intende accordato.

Art. 34.

Effetti dell'autorizzazione

1. Il rilascio dell'AIC non esclude la responsabilità, anche penale, del produttore e del titolare dell'AIC.

Art. 35.

Diniego dell'AIC

1. L'AIC è negata quando dalla verifica della documentazione e delle informazioni di cui all'articolo 12 e all'articolo 13, comma 1, risulti che:

a) il rapporto rischio-beneficio del medicinale veterinario nelle condizioni d'impiego autorizzate non è favorevole, tenuto conto dei vantaggi sotto il profilo della salute e del benessere degli animali, nonché della sicurezza del consumatore, quando la domanda riguarda medicinali veterinari per uso zootecnico;

b) il medicinale veterinario non ha effetto terapeutico oppure detto effetto è insufficientemente documentato dal richiedente sulla specie animale oggetto del trattamento;

c) il medicinale veterinario non corrisponde alla composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

d) il tempo di attesa indicato dal richiedente è insufficiente affinché i prodotti alimentari ottenuti dall'animale trattato non contengano residui potenzialmente pericolosi per la salute del consumatore, ovvero è insufficientemente documentato;

e) l'etichettatura ed il foglietto illustrativo e il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposti dal richiedente non sono conformi alle disposizioni di cui all'articolo 12, lettera *l)*;

f) il medicinale veterinario è posto in vendita per un impiego vietato da altre norme nazionali o comunitarie. Tuttavia, quando una specifica disciplina comunitaria è ancora in corso di adozione, il Ministero della salute può negare il rilascio dell'autorizzazione di un medicinale veterinario se tale misura risulta necessaria per garantire la tutela della salute pubblica dei consumatori o della salute degli animali.

2. L'AIC è altresì negata quando la documentazione presentata al Ministero della salute non è conforme agli articoli 12, 13, 14, 15, 16, 17, e 19.

3. Il richiedente o il titolare dell'AIC è responsabile dell'esattezza della documentazione e dei dati che ha fornito a corredo della richiesta dell'AIC.

Capo IV

PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO E PROCEDURA DECENTRATA

Art. 36.

Presentazione della domanda nella procedura di mutuo riconoscimento e nella procedura decentrata

1. Per ottenere l'AIC di un medicinale veterinario anche in altri Stati membri, il richiedente presenta in ciascuno di essi una domanda basata su un fascicolo identico. Il fascicolo della domanda comprende tutte le informazioni amministrative e la documentazione scientifica e tecnica di cui agli articoli 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 18. Nei documenti allegati è presente un elenco degli altri Stati membri ai quali è stata presentata la domanda.

2. Il richiedente che intende ottenere l'autorizzazione anche in altri Stati membri, può chiedere nella domanda che l'Italia agisca come Stato membro di riferimento. In questo caso il Ministero della salute predispone una relazione di valutazione sul medicinale veterinario secondo l'articolo 37.

Art. 37.

Procedura di mutuo riconoscimento e procedura decentrata

1. Se al momento della domanda il medicinale veterinario ha già ottenuto un'AIC in un altro Stato membro, la stessa autorizzazione è riconosciuta valida all'esito della procedura di cui al presente articolo.

2. Nel caso di cui al comma 1, il richiedente si avvale della procedura di mutuo riconoscimento, e qualora sia l'Italia lo Stato membro nel quale lo stesso ha già ottenuto l'autorizzazione, chiede al Ministero della salute di far agire l'Italia quale Stato membro di riferimento. In questo caso il Ministero della salute prepara una relazione di valutazione del medicinale veterinario o aggiorna un'eventuale relazione di valutazione già esistente. Il Ministero della salute elabora la relazione di valutazione ovvero la aggiorna, entro 90 giorni dalla ricezione della domanda. La relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura ed il foglietto illustrativo approvati sono trasmessi dal Ministero della salute agli Stati membri interessati dalla procedura di mutuo riconoscimento ed al richiedente. Tutti gli Stati interessati hanno 90 giorni di tempo, dalla ricezione della predetta documentazione, per approvare la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura ed il foglietto illustrativo ed informarne il Ministero della salute. Quest'ultimo, ottenuto il consenso di tutti gli altri Stati membri interessati, chiude il procedimento, informandone gli stessi ed il richiedente. Entro 30 giorni dalla chiusura del procedimento il Ministero della salute aggiorna, se del caso, l'AIC del medicinale nonché il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo.

3. Se il medicinale veterinario non ha già ottenuto un'AIC in un altro Stato membro e il richiedente si avvale della procedura decentrata, chiedendo all'Italia di agire da Paese di riferimento, il Ministero della salute prepara una relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo e entro 120 giorni dalla ricezione della domanda, li trasmette agli altri Stati membri interessati ed al richiedente.

4. Nei casi in cui ai commi 2 e 3, quando il richiedente ha indicato un altro Stato membro come Paese di riferimento, il Ministero della salute, entro 90 giorni dalla ricezione della documentazione di cui ai commi 2 e 3, approva, fatto salvo quanto previsto dall'articolo 38, la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura ed il foglietto illustrativo e ne informa lo Stato membro di riferimento. Entro 30 giorni dalla comunicazione della chiusura della procedura da parte dello Stato membro di riferimento, il Ministero della salute rilascia l'AIC.

Art. 38.

Ipotesi di mancato accordo fra gli Stati membri interessati sul rilascio dell'autorizzazione

1. Il Ministero della salute, ove ritenga non possibile approvare la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura ed il foglietto illustrativo inviati dallo Stato membro di riferimento, a causa di un rischio potenziale grave per la salute umana o animale o per l'ambiente, entro il termine di cui all'articolo 37, comma 4, fornisce una specifica motivazione della propria posizione allo Stato membro di riferimento, agli altri Stati interessati ed al richiedente. Tale valutazione è altresì comunicata al gruppo di coordinamento. Qualora l'Italia, alla quale è stata presentata una domanda, motivi il diniego a tale domanda, invocando i motivi di cui all'articolo 106, comma 1, lettere *a)* e *b)*, non sarà più considerata Stato membro interessato ai fini del rilascio dell'AIC.

2. Se entro 60 giorni dalla comunicazione i rappresentanti degli Stati membri coinvolti nella procedura riuniti nel gruppo di coordinamento raggiungono un accordo per l'approvazione della documentazione di cui al comma 1, il Ministero della salute, si adegua a tale accordo, e nel caso in cui l'Italia è Stato di riferimento, chiude il procedimento a norma dell'articolo 37.

3. Se entro 60 giorni gli Stati membri coinvolti non raggiungono un accordo, il Ministero della salute informa, al più presto, l'Agenzia al fine di applicare la procedura di cui agli articoli 36, 37 e 38 della direttiva 2001/82/CE, fornendole una dettagliata descrizione delle questioni su cui non si è raggiunto un accordo e le ragioni del dissenso. Copia della stessa è inviata anche al richiedente.

4. Il richiedente, non appena informato del deferimento di cui al comma 3, trasmette immediatamente all'Agenzia copia delle informazioni e dei documenti di cui all'articolo 36, comma 1.

5. Nel caso in cui il dissenso di cui al comma 3 provenga da altro Stato membro, il Ministero della salute, ove abbia approvato la relazione di valutazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura ed il foglietto illustrativo può, su domanda del richiedente, rilasciare l'AIC senza attendere l'esito della procedura di cui al comma 3. Il rilascio dell'AIC non pregiudica l'esito della procedura.

Art. 39.

Ipotesi di difformi valutazioni degli Stati membri

1. Quando uno stesso medicinale veterinario è stato oggetto di due o più domande di AIC, di cui una presentata in Italia a norma degli articoli 12, 13, 14, 15, 16, e 17 e gli Stati membri interessati hanno adottato decisioni divergenti in merito alla autorizzazione, alla sospensione o alla revoca, il Ministero della salute o il titolare dell'AIC possono adire il Comitato per i medicinali veterinari affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 40, 41 e 42. Dopo l'espletamento di tale procedura, il Ministero della salute adegua, ove necessario, le proprie determinazioni alla decisione adottata in sede comunitaria, entro trenta giorni dalla notifica della stessa. La disposizione di cui al precedente periodo si applica, altresì, quando il Comitato è adito direttamente dalla Commissione o da altro Stato membro o dal richiedente o dal titolare dell'AIC in altro Stato membro.

2. Allo scopo di promuovere l'armonizzazione delle autorizzazioni dei medicinali veterinari nella Unione europea e di rafforzare l'efficacia delle disposizioni di cui agli articoli 10 e 11, il Ministero della salute trasmette al Gruppo di coordinamento un elenco dei medicinali per i quali dovrebbe essere redatto un riassunto armonizzato delle caratteristiche del prodotto. Il Ministero della salute adegua, ove necessario, le proprie determinazioni alle decisioni adottate in sede comunitaria secondo la procedura di cui al comma 1, entro 30 giorni dalla notifica delle stesse.

Art. 40.

Casi particolari di interesse comunitario per adire il Comitato

1. In casi particolari che coinvolgano gli interessi dell'Unione europea, il Ministero della salute oppure il richiedente o il titolare dell'AIC possono adire il Comitato affinché si applichi la procedura di cui all'articolo 38, comma 3, prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca di un'autorizzazione oppure su qualsiasi altra modifica delle condizioni dell'autorizzazione che appare necessaria per tener conto in particolare delle informazioni raccolte a norma del titolo VII.

2. Il Ministero della salute specifica chiaramente la questione sottoposta al Comitato per i medicinali veterinari e ne informa il richiedente o il titolare dell'AIC.

3. Il Ministero della salute e il richiedente o il titolare dell'AIC trasmettono al Comitato tutte le informazioni disponibili concernenti la questione.

4. Dopo l'espletamento della procedura di cui all'articolo 38, comma 3, il Ministero della salute adotta le proprie determinazioni o, ove necessario, adegua le determinazioni già adottate, conformandosi alla decisione adottata in sede comunitaria, entro trenta giorni dalla notifica della stessa.

Art. 41.

Riesame del parere

1. Entro 15 giorni dalla ricezione di un parere sospensivo, di modifica o di revoca da parte dell'Agenzia, il richiedente o il titolare dell'AIC può comunicare per iscritto all'Agenzia che intende presentare domanda di riesame del parere espresso. In tal caso, entro 60 giorni dalla ricezione dello stesso, esso trasmette all'Agenzia, una relazione particolareggiata che illustri i motivi posti a fondamento della domanda di riesame.

Art. 42.

Ipotesi di difformi pareri tra Agenzia e Commissione

1. Qualora il Ministero della salute abbia ricevuto dalla Commissione un progetto di decisione non conforme al parere dell'Agenzia, trasmette, entro i successivi 22 giorni o entro il termine di tempo inferiore stabilito dal Presidente della Commissione, le proprie osservazioni.

2. Nel caso di cui al comma 1 e nel termine ivi previsto, il Ministero della salute può richiedere per iscritto che il progetto di decisione sia discusso dal Comitato permanente riunito in seduta plenaria.

3. Il Ministero della salute, sia in qualità di Stato membro interessato che di Stato membro di riferimento rilascia o revoca l'AIC, ovvero ne modifica le condizioni per quanto è necessario al fine di conformarsi alla decisione definitiva adottata entro 30 giorni dalla sua notifica, facendo riferimento alla decisione stessa e ne informa la Commissione e l'Agenzia.

Art. 43.

Variazioni delle autorizzazioni di mutuo riconoscimento

1. Il Ministero della salute esamina tutte le domande di modifica dell'AIC rilasciate secondo le disposizioni del presente capo e presentate dal titolare delle stesse. Il titolare di un'AIC, rilasciata secondo le disposizioni del presente capo, che chieda di apportare modifiche all'autorizzazione stessa, deve sottoporre la domanda anche agli altri Stati membri che hanno autorizzato il medicinale.

2. Ove il Ministero della salute ritenga necessario, per la tutela della salute umana o degli animali o dell'ambiente, modificare le condizioni di un'AIC rila-

sciata secondo le disposizioni del presente capo, o sospendere o revocare l'autorizzazione, ne informa immediatamente l'Agenzia.

3. Salvo quanto previsto dall'articolo 40, in casi eccezionali, quando è indispensabile un provvedimento urgente a tutela della salute umana o degli animali o dell'ambiente, e fino a quando non sia stata presa una decisione definitiva, il Ministero della salute può sospendere l'immissione in commercio e l'uso del medicinale veterinario interessato. La decisione adottata è comunicata alla Commissione e agli Stati membri, non oltre il giorno feriale successivo alla sua adozione.

Art. 44.

Medicinali autorizzati ai sensi della direttiva n. 87/22/CEE

1. L'articolo 43 si applica anche ai medicinali veterinari autorizzati dal Ministero della salute a seguito del parere del Comitato emesso anteriormente al 1° gennaio 1995 in conformità all'articolo 4 della direttiva 87/22/CEE.

Art. 45.

Norme che non si applicano ai medicinali veterinari omeopatici

1. Gli articoli 38, commi 3, 4 e 5, e 39, 40, 41 e 42 non si applicano ai medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 20, commi 1 e 2.

2. Gli articoli 36, 37, 38, 39, 40, 41 e 42 non si applicano ai medicinali veterinari omeopatici di cui all'articolo 22, comma 2.

TITOLO IV

FABBRICAZIONE ED IMPORTAZIONE

Art. 46.

Autorizzazione alla produzione

1. La fabbricazione dei medicinali veterinari è subordinata al possesso di un'autorizzazione rilasciata dal Ministero della salute. Tale autorizzazione è necessaria anche per la fabbricazione di medicinali veterinari destinati all'esportazione e deve essere trasmessa all'Agenzia.

2. L'autorizzazione di cui al comma 1 è richiesta sia per la fabbricazione totale che parziale, sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione.

3. L'autorizzazione, di cui al comma 2, non è richiesta per le preparazioni, le divisioni, le variazioni di confezionamento o di presentazione eseguite soltanto per la fornitura al dettaglio da farmacisti in farmacia.

4. I medicinali veterinari provenienti da un paese terzo devono essere muniti di una copia dell'autorizzazione di cui al comma 1 rilasciata dall'Autorità sanitaria del paese di produzione. Il Ministero della salute invia copia di tale autorizzazione all'Agenzia.

5. A cura del Ministero della salute è pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana l'elenco delle autorizzazioni rilasciate ai sensi dei commi 1 e 2 alle date del 30 giugno e del 31 dicembre di ogni anno.

Art. 47.

Rilascio dell'autorizzazione

1. Ai fini del rilascio dell'autorizzazione alla fabbricazione di medicinali veterinari, il richiedente deve rispettare le seguenti condizioni:

a) specificare i medicinali veterinari e le forme farmaceutiche che intende fabbricare o importare, nonché il luogo della fabbricazione e dei controlli;

b) disporre, per la loro fabbricazione o l'importazione, di locali, attrezzatura tecnica e possibilità di controllo adeguati e sufficienti sia per la fabbricazione ed il controllo, sia per la conservazione dei medicinali nell'osservanza dell'articolo 28;

c) disporre di almeno una persona qualificata ai sensi dell'articolo 54.

2. Il richiedente nella domanda di autorizzazione, deve fornire le necessarie informazioni per provare il rispetto delle condizioni di cui al comma 1.

Art. 48.

Condizioni per il rilascio dell'autorizzazione

1. Il Ministero della salute rilascia l'autorizzazione alla fabbricazione dopo aver accertato, previa ispezione che le condizioni di cui all'articolo 47, comma 1, sono rispettate.

2. L'autorizzazione alla fabbricazione può contenere anche specifici obblighi imposti all'atto del suo rilascio o successivamente.

3. L'autorizzazione è riferita soltanto ai locali, ai medicinali veterinari ed alle forme farmaceutiche indicati nella domanda.

Art. 49.

Termini dell'autorizzazione o del diniego

1. Il Ministero della salute rilascia o nega l'autorizzazione alla fabbricazione richiesta entro 90 giorni dalla data di ricevimento della domanda.

Art. 50.

Termine della modifica dell'autorizzazione

1. Qualora il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione chieda una nuova autorizzazione, in sostituzione dell'autorizzazione alla fabbricazione già rilasciata, in quanto intende modificare una delle condizioni indicate all'articolo 47, comma 1, lettere *a)* e *b)*, il Ministero della salute rilascia o nega la nuova autorizzazione entro trenta giorni dalla data di ricevimento della domanda. In casi eccezionali, con provvedimento motivato, tale termine può essere prorogato fino a novanta giorni.

Art. 51.

Sospensione dei termini

1. I termini di cui agli articoli 49 e 50 sono sospesi fino a quando non vengano fornite dal richiedente le eventuali informazioni supplementari che il Ministero della salute ritenga necessarie ad integrazione dei requisiti specificati nella domanda a norma dell'articolo 47.

Art. 52.

Obblighi del titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione

1. Il titolare di un'autorizzazione alla fabbricazione di medicinali veterinari è tenuto a:

a) disporre di personale in possesso dei requisiti necessari sia per la fabbricazione sia per il controllo dei medicinali veterinari;

b) commercializzare i medicinali veterinari autorizzati secondo le norme in vigore;

c) comunicare preventivamente al Ministero della salute qualsiasi modifica che egli desideri apportare ad una delle condizioni previste all'articolo 47. Nel caso di improvvisa sostituzione della persona qualificata di cui all'articolo 54, il Ministero della salute deve essere immediatamente informato;

d) consentire in ogni momento l'accesso ai locali agli ispettori del Ministero della salute;

e) mettere a disposizione della persona qualificata di cui all'articolo 54 tutti i mezzi necessari per l'espletamento delle sue funzioni;

f) conformarsi ai principi ed alle linee guida sulla buona prassi di fabbricazione dei medicinali ed utilizzare come materie prime solo sostanze attive fabbricate conformemente alle linee guida dettagliate relative alla buona prassi di fabbricazione delle materie prime;

g) registrare in modo dettagliato tutti i medicinali veterinari forniti, compresi i campioni, secondo le norme del paese di destinazione. Per ogni fornitura, a fini di lucro o meno, che comporti o no un pagamento, sono registrati almeno i seguenti dati:

1) data della fornitura;

2) denominazione del medicinale veterinario;

3) quantità oggetto della fornitura;

4) nome ed indirizzo del destinatario;

5) numero di lotto del medicinale veterinario.

2. Le registrazioni di cui al comma 1, lettera *g)*, sono tenute a disposizione dei Ministero della salute per almeno tre anni.

Art. 53.

Fabbricazione di sostanze attive

1. La fabbricazione di sostanze attive utilizzate come materie prime comprende sia la fabbricazione totale, sia una fase intermedia, sia l'importazione di una sostanza attiva utilizzata come materia prima, come definita all'allegato I, parte 2, sezione C, sia le varie operazioni di divisione, di confezionamento e di presentazione che precedono l'incorporazione della materia prima nel medicinale veterinario, compresi il riconfezionamento e la rietichettatura effettuati da un grossista autorizzato ai sensi dell'articolo 69.

Art. 54.

Personale qualificato di cui deve dotarsi il titolare dell'autorizzazione alla produzione

1. Il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione deve disporre in modo permanente e continuativo di almeno una persona qualificata ai sensi del presente articolo, responsabile in particolare dell'esecuzione degli obblighi di cui all'articolo 55 o che abbia ottenuto il riconoscimento di persona qualificata ai sensi della previgente normativa nel settore dei medicinali per uso umano.

2. Il titolare dell'autorizzazione in possesso dei requisiti previsti dal comma 5 può assumere la responsabilità di cui al comma 1.

3. La persona qualificata è coordinata almeno dal personale qualificato previsto dalle «Norme di Buona Fabbricazione».

4. La persona qualificata non può svolgere la stessa funzione in più stabilimenti di produzione, a meno che si tratti di stabilimento costituente reparto distaccato dello stabilimento principale.

5. La persona qualificata di cui al comma 1, deve essere in possesso di un diploma, o altro titolo riconosciuto equivalente, che attesti un ciclo di formazione universitaria della durata minima di quattro anni con insegnamento teorico e pratico nelle discipline scientifiche di farmacia o di medicina o di medicina veterinaria o di chimica o di chimica e tecnologia farmaceutica o di chimica industriale o di scienze biologiche.

6. I diplomi di cui al comma 5 devono comprendere, nel ciclo di formazione, lo studio di almeno le seguenti materie di base:

a) fisica sperimentale;

b) chimica generale ed inorganica;

c) chimica organica;

d) chimica analitica;

e) chimica farmaceutica, compresa l'analisi dei medicinali;

f) biochimica generale ed applicata;

g) fisiologia;

h) microbiologia;

i) farmacologia;

j) tecnologia farmaceutica;

k) tossicologia;

l) farmacognosia.

7. I diplomi di cui al comma 5, conseguiti in base ad insegnamenti diversi da quelli indicati nel comma 6, sono dichiarati validi ai fini dell'esercizio dell'attività di cui al comma 1, se l'interessato dimostra l'acquisizione di sufficienti cognizioni nelle materie non incluse nel corso di studi e se sui diplomi è stato acquisito preventivamente il parere favorevole del Ministero dell'istruzione, dell'università e della ricerca, sentito il Consiglio universitario nazionale.

8. La persona qualificata, di cui al comma 1, deve avere una pratica di almeno due anni nelle attività d'analisi qualitativa dei medicinali, d'analisi quantitativa delle sostanze attive, di prove e verifiche necessarie per garantire la qualità dei medicinali in una o più aziende che abbiano ottenuto l'autorizzazione alla fabbricazione. La durata dell'esperienza pratica può essere ridotta di un anno quando il ciclo di formazione universitaria dura almeno cinque anni e di un anno e mezzo quando tale ciclo di formazione dura almeno sei anni.

9. La persona qualificata deve essere provvista di abilitazione all'esercizio della professione.

10. Coloro che alla data del 4 marzo 1992 esercitavano sulla base della previgente normativa, le attività di persona qualificata possono continuare ad esercitare tale attività. Coloro che esercitano l'attività di persona qualificata nel settore dei medicinali per uso umano ai sensi della vigente normativa possono essere considerati idonei ad esercitare tale attività anche nel settore dei medicinali per uso veterinario.

Art. 55.

Responsabilità della persona qualificata

1. La persona qualificata vigila affinché:

a) ogni lotto di medicinale veterinario sia stato prodotto e controllato secondo le norme in vigore e nell'osservanza delle condizioni previste nell'AIC;

b) nel caso di medicinali veterinari provenienti da Paesi terzi, anche se fabbricati nella Comunità che ogni lotto importato sia stato oggetto in uno Stato membro di un'analisi qualitativa completa, di un'analisi quantitativa di almeno tutte le sostanze attive e di qualsiasi altra prova o verifica necessaria per garantire la qualità dei medicinali stessi all'osservanza delle condizioni previste dall'AIC.

2. I lotti dei medicinali veterinari controllati in un altro Stato membro, a norma del comma 1, lettera *a)* sono dispensati, per l'immissione in commercio, dalla ripetizione degli stessi controlli se sono accompagnati da idonei resoconti dei controlli effettuati dalla persona qualificata dell'altro Stato membro.

3. La persona qualificata può essere esonerata dalla responsabilità di eseguire i controlli di cui al comma 1, lettera *b)*, nel caso in cui la Comunità abbia concluso con il Paese terzo esportatore accordi atti a garantire che il produttore del medicinale veterinario applichi norme di buona fabbricazione equivalenti a quelle previste dalla Comunità e che i controlli suddetti siano stati eseguiti nel Paese d'esportazione.

4. La persona qualificata deve, in ogni caso, certificare che tutti i lotti di fabbricazione siano conformi al presente articolo in un registro o documento equivalente previsto a tale fine. Il suddetto registro o documento equivalente è aggiornato via via che le operazioni sono effettuate e resta a disposizione per le ispezioni disposte dal Ministero della salute per un periodo comunque non inferiore a cinque anni, fatte salve specifiche disposizioni che impongono un periodo più lungo.

Art. 56.

Vigilanza sull'attività di persona qualificata

1. Il Ministero della salute vigila sull'osservanza da parte della persona qualificata dei propri doveri, prevedendo l'applicazione nei suoi confronti di misure amministrative quali la sospensione temporanea della possibilità di svolgere tale mansione nel caso di accertamento dell'avvenuta violazione degli stessi, Resta comunque ferma l'eventuale responsabilità penale, amministrativa o disciplinare conseguente alla violazione degli obblighi connessi all'esercizio dell'attività di persona qualificata.

Art. 57.

Obblighi del titolare di AIC di medicinali veterinari ad azione immunologica

1. In sede di ispezione o di controllo, il Ministero della salute può richiedere al titolare dell'AIC di medicinali veterinari ad azione immunologica di presentare copia di tutti i resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata, in conformità all'articolo 55, comma 4.

2. Il titolare dell'autorizzazione, agli stessi fini di cui al comma 1, si assicura che siano conservati sino alla data di scadenza, campioni rappresentativi di ciascun lotto di medicinali in quantità sufficiente e li fornisce rapidamente su richiesta del Ministero della salute.

Titolo V

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Art. 58.

Approvazione etichettatura

1. Il Ministero della salute approva i confezionamenti primari ed i confezionamenti esterni dei medicinali veterinari che recano, in caratteri leggibili, conformemente ai dati ed ai documenti forniti a norma degli articoli 12, 13, 14, 15,16 e 17 ed al riassunto delle caratteristiche del prodotto, le seguenti informazioni:

a) la denominazione del medicinale seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica, fermo restando che quando il medicinale contiene un'unica sostanza attiva e porta un nome di fantasia, deve figurare la denominazione comune;

b) la composizione qualitativa e quantitativa in termini di sostanze attive per unità posologica od in

relazione alla forma di somministrazione, per un dato volume o peso, fornita utilizzando la denominazione comune;

c) il numero del lotto di fabbricazione;

d) il numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

e) il nome o la denominazione sociale e il domicilio o la sede sociale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, del fabbricante responsabile del rilascio del lotto ed eventualmente del rappresentante del titolare da questo designato;

f) le specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, il modo di somministrazione e la via di somministrazione. Deve essere previsto uno spazio per l'indicazione della posologia prescritta;

g) il tempo di attesa per i medicinali veterinari da somministrare a specie destinate alla produzione di alimenti, con specifica indicazione per specie ed alimento interessato quali ad esempio carne, frattaglie, uova, latte, miele, anche qualora il tempo di attesa sia pari a zero;

h) la data di scadenza;

i) le precauzioni particolari di conservazione da prendere, se necessario;

j) le precauzioni specifiche per l'eliminazione dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dai medicinali veterinari, se del caso, nonché un riferimento agli appositi sistemi di raccolta esistenti;

k) le informazioni di cui all'articolo 30, comma 1;

l) la dicitura «per uso veterinario» oppure, per i medicinali di cui all'articolo 75, la dicitura «per uso veterinario - da vendere solo su prescrizione medico veterinaria»;

m) l'eventuale indicazione concernente il prezzo di cui all'articolo 63.

2. La forma farmaceutica ed il contenuto in peso, volume e dose singola possono essere indicati soltanto sull'imballaggio esterno.

3. Alle informazioni di cui al comma 1, lettera *b)*, si applica l'allegato I, parte prima, sezione A, quando si riferiscono alla composizione qualitativa e quantitativa in sostanze attive.

4. Le informazioni di cui al comma 1, lettere *f)*, *g)*, *h)*, *i)*, *j)*, *k)* e *l)*, sono indicate tanto sull'imballaggio esterno quanto sul recipiente dei medicinali in lingua italiana. Oltre all'uso della lingua italiana, le informazioni contenute nell'etichettatura possono essere tradotte anche in altre lingue purché il testo sia identico. Qualora il titolare dell'AIC si avvale di tale facoltà si assume la responsabilità di garantire che i testi siano identici, mediante traduzione giurata da tenere a disposizione del Ministero della salute.

5. Il Ministero della salute può autorizzare od esigere che il confezionamento esterno dei medicinali veterinari che hanno ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio a norma del regolamento (CE) n. 726/2004, riportino informazioni supplementari su distribuzione, detenzione, vendita o eventuali misure di precauzione, purché tali informazioni non siano contrarie al diritto comunitario o alle condizioni d'autorizzazione all'immissione in commercio e non abbiano fini promozionali. Tali informazioni supplementari sono riportate in un riquadro bordato di blu che le separi nettamene dalle informazioni di cui al comma 1.

Art. 59.

Etichettatura per blister e confezionamento primario di piccole dimensioni

1.Quando si tratta di fiale o blister, le informazioni di cui all'articolo 58, comma 1, figurano sul confezionamento esterno. Sui confezionamenti primari sono invece riportate soltanto le seguenti informazioni:

a) denominazione del medicinale veterinario;

b) quantità delle sostanze attive;

c) via di somministrazione;

d) numero del lotto di fabbricazione;

e) data di scadenza;

f) dicitura «per uso veterinario».

2. Per quanto riguarda i confezionamenti primari di piccole dimensioni che non siano fiale o blister, che contengono una sola dose d'impiego e sui quali è impossibile far figurare le informazioni di cui al comma 1, le prescrizioni di cui all'articolo 58, commi 1, 2 e 3, si applicano soltanto al confezionamento esterno.

3. Le informazioni di cui al comma 1, lettere *c)* e *f)*, sono indicate tanto sul confezionamento esterno che sul confezionamento primario dei medicinali in lingua italiana.

Art. 60.

Assenza di confezionamento esterno

1. In mancanza di confezionamento esterno, tutte le informazioni che, a norma degli articoli 58 e 59 devono figurare su detto confezionamento, figurano sul confezionamento primario.

Art. 61.

Contenuto del foglietto illustrativo

1. Qualora tutte le informazioni prescritte dal presente articolo non figurino sui confezionamenti primario ed esterno, è obbligatorio inserire all'interno del confezionamento esterno un foglietto illustrativo che contenga nell'ordine indicato le seguenti indicazioni:

a) nome o denominazione sociale e domicilio o sede sociale del titolare dell'AIC, del o dei fabbricanti e, ove esistente, del rappresentante del titolare dell'AIC;

b) denominazione del medicinale veterinario seguita dal dosaggio e dalla forma farmaceutica. Quando il medicinale contiene un'unica sostanza attiva e porta un nome di fantasia, deve figurare la denominazione comune della sostanza contenuta. Quando il medicinale è autorizzato secondo la procedura di cui al Titolo III, Capo IV, con nomi diversi nei singoli Stati membri interessati, deve riportare l'elenco di tali nomi;

c) indicazioni terapeutiche;

d) controindicazioni ed effetti collaterali negativi, se tali informazioni sono necessarie per l'impiego del medicinale veterinario;

e) specie animali cui il medicinale veterinario è destinato, posologia in funzione di dette specie, modo e via di somministrazione, indicazioni per una somministrazione corretta, ove necessario;

f) il tempo di attesa, anche qualora esso sia nullo, nel caso di medicinali veterinari somministrati ad animali che possono essere destinati alla produzione di alimenti;

g) precauzioni particolari da prendere per la conservazione, ove necessario;

h) informazioni imposte a norma dell'articolo 30, comma 1;

i) eventuali speciali precauzioni da prendere per l'eliminazione dei medicinali inutilizzati o dei loro materiali di scarto.

2. Il foglietto illustrativo di cui al comma 1, deve essere redatto in lingua italiana, comprensibile al pubblico. Oltre all'uso della lingua italiana, le informazioni contenute nel foglietto possono essere tradotte anche in altre lingue purché il testo sia identico. Qualora il titolare dell'AIC si avvale di tale facoltà si assume la responsabilità di garantire che i testi siano identici, mediante traduzione giurata da tenere a disposizione del Ministero della salute.

3. Le informazioni riportate sul foglietto illustrativo devono riguardare unicamente il medicinale veterinario nella cui confezione esso è contenuto.

4. I foglietti illustrativi di cui al comma 1 sono approvati dal Ministero della salute e devono contenere indicazioni conformi alle informazioni ed ai documenti forniti a norma degli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17, nonché al riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato. Nell'approvare il foglietto illustrativo, il Ministero della salute, se il prodotto è destinato ad essere somministrato soltanto da un veterinario, può esonerare dall'obbligo di far figurare determinate indicazioni sulle etichette e sul foglio illustrativo, nonché dall'obbligo di redigere il foglietto in italiano.

Art. 62.

Inosservanza delle disposizioni inerenti l'etichettatura

1. In caso d'inosservanza delle disposizioni del presente titolo, il Ministero della salute può sospendere o revocare l'AIC, previa diffida ad adempiere rivolto senza esito all'interessato.

Art. 63.

Indicazione del prezzo

1. Le disposizioni contenute nel presente Titolo non pregiudicano, salve le disposizioni concernenti le condizioni di distribuzione al pubblico, l'indicazione del prezzo massimo al quale il medicinale veterinario può essere venduto al pubblico e la proprietà industriale.

Art. 64.

Etichettatura medicinali veterinari omeopatici

1. I medicinali omeopatici veterinari sono contraddistinti dall'indicazione «medicinale omeopatico per uso veterinario privo di indicazioni terapeutiche approvate» apposta in caratteri chiari e leggibili sull'etichettatura.

2. Oltre all'indicazione, di cui al comma 1, i medicinali veterinari omeopatici, per i quali è consentita la procedura semplificata a norma dell'articolo 21, comma 1, devono recare sull'etichettatura ed eventualmente sul foglietto illustrativo le seguenti informazioni:

a) denominazione scientifica dei materiali omeopatici di partenza seguita dal grado di diluizione espressa con i simboli della farmacopea utilizzata a norma dell'articolo 1, comma 1, lettera *f)*; se il medicinale veterinario omeopatico è composto da vari materiali di partenza, nell'etichettatura alla loro denominazione scientifica può essere aggiunto un nome di fantasia;

b) nome e indirizzo del titolare dell'AIC e, se diverso, del fabbricante;

c) modo e via di somministrazione;

d) data di scadenza;

e) forma farmaceutica;

f) contenuto della confezione;

g) eventuali particolari precauzioni ai fini della conservazione del medicinale;

h) specie animale cui è destinato il farmaco;

i) eventuali avvertenze speciali previste per il medicinale;

j) numero del lotto di fabbricazione;

k) numero dell'AIC;

l) tempo di attesa, ove richiesto.

Titolo VI

DETENZIONE, DISTRIBUZIONE E FORNITURA DEI MEDICINALI VETERINARI

Art. 65.

Ambito di applicazione

1. Le disposizioni del presente titolo si applicano ai soggetti che esercitano attività di commercio all'ingrosso di medicinali veterinari, di materie prime farmacologicamente attive nonché ai soggetti autorizzati anche alla vendita diretta dei medesimi e ai titolari degli impianti in cui vengono curati, allevati, e custoditi professionalmente animali.

Art. 66.

Condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'esercizio di attività di commercio all'ingrosso

1. La distribuzione all'ingrosso di medicinali veterinari è subordinata al possesso di un'autorizzazione rilasciata dalla regione, dalla provincia autonoma o dagli organi da essi individuati.

2. Il rilascio delle autorizzazioni di cui al comma 1, è subordinata al possesso da parte del richiedente, dei seguenti requisiti generali:

a) non abbia riportato condanne penali per truffa o per commercio di medicinali irregolari;

b) sia iscritto nel registro delle imprese presso la Camera di commercio competente per territorio;

c) disponga di locali, di installazioni e di attrezzature idonei e sufficienti a garantire una buona conservazione e una buona distribuzione dei medicinali;

d) disponga di una persona responsabile del magazzino, in possesso del diploma di laurea in farmacia o in chimica o in chimica e tecnologia farmaceutiche o in chimica industriale, ai sensi della legge 19 novembre 1990, n. 341, e successive modificazioni, che non abbia riportato condanne penali per truffa o per commercio di medicinali irregolari; la responsabilità di più magazzini appartenenti allo stesso titolare può essere affidata a una stessa persona, purché l'attività da questi svolta in ciascun magazzino abbia la durata minima di quattro ore giornaliere.

3. Alla domanda per il rilascio dell'autorizzazione di cui al comma 1, oltre alla documentazione comprovante l'esistenza dei requisiti di cui al comma 2, lettere *a)*, *b)*, *c)* e *d)*, è allegata la seguente documentazione:

a) una planimetria dei locali corredata da una relazione descrittiva delle condizioni degli stessi;

b) il certificato di iscrizione al relativo albo professionale della persona di cui al comma 2, lettera *d)*;

c) la dichiarazione di accettazione dell'incarico da parte della persona di cui al comma 2, lettera *d)*, con la precisazione di eventuali incarichi in altri magazzini;

d) una dichiarazione dalla quale risultino le tipologie di medicinali veterinari o di materie prime farmacologicamente attive che si intendono commercializzare secondo le definizioni di cui all'articolo 1, comma 1, lettere *a)*, *c)*, *e)* e *f)*.

4. Nel caso in cui l'esercizio dell'attività di commercio all'ingrosso sia effettuato in più magazzini con sedi diverse, le autorizzazione di cui al comma 1 devono essere richieste per ognuno di essi.

Art. 67.

Procedura di autorizzazione

1. Il termine per il rilascio dell'autorizzazione di cui all'articolo 66, comma 1, è di novanta giorni a decorrere dalla data di ricezione della domanda da parte dell'Ufficio competente. Il responsabile del procedimento può richiedere una integrazione della documentazione di cui all'articolo 66, comma 3; in tale caso, il termine di novanta giorni previsto per il rilascio dell'autorizzazione è sospeso fino alla presentazione delle integrazioni alla documentazione richieste. L'autorizzazione è rilasciata sulla base del parere favorevole del servizio veterinario competente per territorio, a seguito di sopralluogo volto ad accertare la sussistenza dei requisiti di idoneità dei locali e delle attrezzature ai sensi dell'articolo 66, comma 2. Fatti salvi gli effetti della sospensione del termine sopra richiamata, qualora entro l'indicato termine di novanta giorni non sia comunicato all'interessato il provvedimento di diniego, la domanda di autorizzazione si considera accolta.

2. L'autorizzazione, che deve indicare almeno le generalità del titolare e della persona responsabile del magazzino, la sede del magazzino e le tipologie di medicinali veterinari che formano oggetto dell'attività di commercio all'ingrosso, è trasmessa in copia al Ministero della salute, che l'annota in apposito elenco.

3. Le autorizzazioni già rilasciate prima dell'entrata in vigore del presente decreto e conformi alla previgente normativa, mantengono la loro efficacia, fatte salve le eventuali integrazioni richieste dagli enti preposti al rilascio, a norma del presente decreto.

Art. 68.

Prescrizioni del titolare dell'autorizzazione al commercio all'ingrosso

1. Il titolare dell'autorizzazione al commercio all'ingrosso di medicinali veterinari è tenuto a:

a) rispettare gli obblighi di cui all'articolo 66;

b) conservare la documentazione ufficiale dettagliata riferita ad ogni transazione in entrata o in uscita che riporti almeno le seguenti informazioni:

1) data della transazione;

2) identificazione precisa del medicinale veterinario;

3) numero del lotto di fabbricazione e data di scadenza;

4) quantità ricevuta o fornita;

5) nome ed indirizzo del fornitore o del destinatario;

c) rendere i locali e le attrezzature di cui all'articolo 66 comma 2, lettera *c)*, accessibili in ogni momento al personale incaricato dell'ispezione;

d) fornire medicinali veterinari alle farmacie, ai soggetti titolari dell'autorizzazione al commercio all'ingrosso e agli esercizi commerciali di cui all'articolo 90, solo previo rilascio di regolare fattura di vendita;

e) avvalersi, sia in fase di approvvigionamento che in fase di distribuzione dei medicinali veterinari, di sistemi o apparecchiature idonei a garantire, secondo i requisiti tecnici previsti dalla Farmacopea ufficiale, la corretta conservazione degli stessi anche durante il trasporto;

f) comunicare preventivamente all'Ente che ha rilasciato l'autorizzazione, qualsiasi modifica rispetto alla documentazione presentata a corredo della domanda di autorizzazione, a norma dell'articolo 66, comma 3;

g) eseguire almeno una volta l'anno una verifica approfondita delle forniture in entrata ed in uscita, rapportandole alle scorte detenute in quel momento; gli esiti della verifica, nonché ogni discrepanza, devono essere annotate; tale documentazione è parte integrante della documentazione di cui al comma 2;

h) disporre di un piano d'emergenza che garantisca l'efficace esecuzione dei provvedimenti di ritiro dal mercato ordinati dalle autorità competenti o eseguiti in collaborazione con il fabbricate o titolare di A.I.C. dell'eventuale medicinale interessato;

i) comunicare al Ministero della salute e al titolare dell'A.I.C. l'intenzione di importare da un altro Stato membro medicinali veterinari autorizzati ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004, nonché altri medicinali veterinari comunque autorizzati, fatte salve le procedure nazionali vigenti.

2. La documentazione di cui al comma 1, lettera *b)*, deve essere conservata a cura del titolare per almeno cinque anni e deve essere esibita su richiesta degli organi di controllo. I dati contenuti nella predetta documentazione sono riportati in registri a pagine progressivamente numerate, o in appositi tabulati elettrocontabili già in uso, validi ai fini delle disposizioni fiscali, e comunque a condizione che siano garantite tutte le informazioni previste dal comma 1, lettera *b)*.

3. L'Azienda sanitaria locale provvede almeno una volta l'anno ad eseguire una ispezione nel corso della quale accerta anche la tenuta della documentazione di cui al comma 1, lettera *b)*, e la sua regolarità.

Art. 69.

Sostanze farmacologicamente attive

1. È vietato somministrare agli animali sostanze farmacologicamente attive se non in forma di medicinali veterinari autorizzati.

2. È vietato detenere e commercializzare le sostanze di cui al comma 1 senza autorizzazione del Ministero della salute; il rilascio ditale autorizzazione è subordinata al possesso dei requisiti di cui all'articolo 66.

3. In deroga al comma 2 l'autorizzazione non è richiesta se il detentore è in possesso di autorizzazione alla distribuzione di sostanze farmacologicamente attive ad uso umano. Ai fini dell'inserimento nel registro di cui al comma 2 le regioni e le province autonome trasmettono al competente ufficio del Ministero della salute, copia delle autorizzazioni concesse.

4. Le sostanze di cui al comma 1 possono essere detenute e cedute soltanto tra fabbricanti e grossisti autorizzati; a tale fine si considera fabbricante anche il farmacista che effettua preparazioni galeniche in farmacia.

5. I fabbricanti ed i grossisti autorizzati di cui al comma 4, registrano in modo particolareggiato tutte le transazioni commerciali riguardanti le sostanze che possono venire impiegate per la fabbricazione di medicinali veterinari e conservano i registri per almeno tre anni dall'ultima registrazione, mettendoli a disposizione, in caso di ispezioni da parte del Ministero della salute.

6. Alla fabbricazione delle sostanze di cui al comma 1 si applicano le disposizioni del presente decreto concernenti le norme di buona prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari.

7. Possono essere importate sostanze farmacologicamente attive impiegate per la fabbricazione di medicinali ad uso veterinario, da parte di officine di fabbricazione di medicinali veterinari autorizzate dal Ministero della salute e da grossisti autorizzati alla successiva detenzione e commercializzazione delle stesse sostanze farmacologicamente attive. L'importatore, senza ritardo, trasmette al Ministero della salute ed alla A.S.L. competente un elenco dettagliato delle sostanze oggetto dell'importazione, con indicazione della data e del paese di provenienza.

8. Il Ministero della salute tiene apposito elenco dei fabbricanti e dei grossisti autorizzati e lo rende pubblico.

Art. 70.

Condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'esercizio dell'attività di vendita diretta

1. La vendita al dettaglio di medicinali veterinari è effettuata soltanto da farmacisti in farmacia, dietro presentazione di ricetta medico-veterinaria, se prevista come obbligatoria.

2. In deroga al comma 1, e a condizione che la vendita avvenga sotto la responsabilità di persona abilitata all'esercizio della professione di farmacista, i titolari di autorizzazione al commercio all'ingrosso e i fabbricanti di premiscele per alimenti medicamentosi, possono essere autorizzati alla vendita diretta, rispettivamente di medicinali veterinari nelle varie tipologie e di premiscele per alimenti medicamentosi ai titolari degli impianti di cui all'articolo 65, le premiscele per alimenti medicamentosi possono essere vendute direttamente solo ai titolari di impianti di allevamento autorizzati alla fabbricazione di mangimi medicati ai sensi del decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 90, e nelle quantità prescritta strettamente necessaria per il trattamento o la terapia. I titolari di autorizzazione e commercio all'ingrosso, alle stesse condizioni, possono essere altresì autorizzati alla vendita diretta di medicinali veterinari in confezioni destinate esclusivamente ad animali da compagnia, nonché di medicinali veterinari senza obbligo di ricetta medico-veterinaria.

3. L'autorizzazione all'esercizio dell'attività di vendita diretta di medicinali veterinari è rilasciata dalla regione e dalla provincia autonoma o dagli organi da esse individuati, secondo modalità dalle stesse stabilite e a condizione che il richiedente soddisfi i seguenti requisiti generali:

a) sia in possesso dell'autorizzazione al commercio all'ingrosso di medicinali veterinari, rilasciata ai sensi dell'articolo 66;

b) non abbia riportato condanne penali per truffa o per commercio di medicinali irregolari;

c) disponga di una persona responsabile della vendita, in possesso del diploma di laurea in farmacia o in

chimica e tecnologia farmaceutiche, ai sensi della legge 19 novembre 1990, n. 341, e successive modificazioni, che non abbia riportato condanne penali per truffa o per commercio di medicinali irregolari; la responsabilità della vendita in più magazzini appartenenti allo stesso titolare può essere affidata a una stessa persona purché in ciascun magazzino sia garantita la presenza della persona responsabile durante gli orari di vendita.

4. Alla domanda per il rilascio dell'autorizzazione di cui al comma 3, deve essere allegata almeno la seguente documentazione:

a) il certificato di iscrizione della persona di cui al comma 3, lettera *c)*, all'albo professionale dei farmacisti;

b) la dichiarazione di accettazione dell'incarico da parte della persona di cui al comma 3, lettera *c)*, con la precisazione di altri eventuali incarichi presso altre sedi;

c) l'indicazione dei giorni e degli orari nei quali viene effettuata la vendita diretta;

d) l'indicazione delle tipologie di medicinali veterinari destinati alla vendita diretta.

5. Il termine per il rilascio dell'autorizzazione di cui al comma 1, è di novanta giorni a decorrere dalla data di ricezione dell'istanza da parte dell'Ufficio competente. Il responsabile del procedimento può richiedere una integrazione della documentazione di cui al comma 2; in tale caso, il termine di novanta giorni previsto per il rilascio dell'autorizzazione è sospeso fino alla presentazione delle integrazioni alla documentazione richieste. L'autorizzazione è rilasciata sulla base del parere favorevole del servizio veterinario competente per territorio. Fatti salvi gli effetti della sospensione del termine sopra richiamata, qualora entro l'indicato termine di novanta giorni non sia comunicato all'interessato il provvedimento di diniego, la domanda di autorizzazione si considera accolta.

6. Nel caso in cui l'esercizio dell'attività di vendita diretta di medicinali veterinari sia effettuato in più magazzini con sedi diverse, l'autorizzazione di cui al comma 1, deve essere richiesta per ognuno di essi.

7. L'autorizzazione che deve indicare almeno le generalità del titolare e della persona responsabile della vendita, la sede, i giorni e gli orari di vendita, nonché le tipologie di medicinali veterinari che formano oggetto dell'attività ed è trasmessa in copia al Ministero della salute, che l'annota in apposito elenco.

8. Le autorizzazioni già rilasciate prima dell'entrata in vigore del presente decreto e conformi alla previgente normativa, mantengono la loro efficacia, fatte salve le eventuali integrazioni richieste dagli enti preposti al rilascio a norma del presente decreto.

9. Il requisito di cui al comma 3, lettera *a)*, non è richiesto per i fabbricanti di premiscele per alimenti medicamentosi qualora, in relazione a tali prodotti, siano titolari di A.I.C.

Art. 71.

Prescrizioni a carico del titolare dell'autorizzazione alla vendita diretta

1. Il titolare dell'autorizzazione alla vendita diretta di medicinali veterinari è tenuto a:

a) rispettare gli obblighi di cui all'articolo 70;

b) tenere la documentazione ufficiale particolareggiata che riporti, limitatamente ai medicinali veterinari cedibili solo dietro presentazione di ricetta medico veterinaria, per ogni operazione in entrata o in uscita, le seguenti informazioni:

1) data dell'operazione;

2) identificazione precisa del medicinale veterinario;

3) numero del lotto di fabbricazione;

4) quantità ricevuta o fornita;

5) nome ed indirizzo del fornitore o del destinatario;

6) nome ed indirizzo del veterinario che ha prescritto il medicinale, nonché copia della prescrizione medica;

c) rendere i locali e le attrezzature accessibili in ogni momento al personale incaricato dell'ispezione;

d) registrare in apposito registro di carico e scarico ogni fornitura di medicinali veterinari ai soggetti di cui all'articolo 65 e ai medici veterinari che possono munirsi di scorte indispensabili di medicinali veterinari per gli interventi professionali urgenti da eseguire fuori dall'ambulatorio, tenendo altresì copia della regolare fattura di vendita;

e) avvalersi sia in fase di approvvigionamento che in fase di distribuzione di sistemi o di apparecchiature idonee a garantire, secondo i requisiti tecnici previsti dalla Farmacopea ufficiale, la corretta conservazione dei medicinali veterinari anche durante il trasporto;

f) comunicare preventivamente all'Ente od organo che ha rilasciato l'autorizzazione qualsiasi modifica rispetto ai requisiti e alle caratteristiche indicate ai fini del rilascio dell'autorizzazione;

g) detenere almeno il 70 per cento di medicinali veterinari in commercio in relazione alla specifica realtà zootecnica locale fatta eccezione dei fabbricanti di premiscele per alimenti medicamentosi;

h) eseguire almeno una volta l'anno una verifica approfondita delle forniture in entrata ed in uscita rapportandole alle scorte detenute in quel momento; gli esiti della verifica, nonché ogni discrepanza devono essere annotati; tale documentazione è parte integrante della documentazione di cui al comma 2.

2. Fatti salvi gli altri obblighi di registrazione, il titolare della farmacia, nonché i grossisti e i fabbricanti di cui all'articolo 70, comma 2, devono conservare per cinque anni dall'ultima registrazione la documentazione di cui al comma 1, lettera *b)*. I dati contenuti nella predetta documentazione sono riportati a pagine prenumerate o in appositi tabulati elettrocontabili già

in uso, validi ai fini delle disposizioni fiscali, integrati oltre che dalle fatture di vendita anche dal nome del veterinario prescrittore, allegando la relativa ricetta.

3. L'A.S.L. provvede almeno una volta l'anno ad eseguire una ispezione nel corso della quale accerta la tenuta della documentazione di cui al comma 2 e la sua regolarità.

4. Ferme restando le disposizioni di cui al comma 2, gli obblighi di registrazione sono assolti per la ricetta medico-veterinaria non ripetibile, mediante il trattenimento della stessa e, per la ricetta medico-veterinaria ripetibile, mediante il suo trattenimento al termine del periodo di validità; la ricetta medico-veterinaria non ripetibile, limitatamente all'ipotesi di prescrizione agli animali da compagnia, e ad esclusione dei casi di cui all'articolo 10, comma 1, lettera *b)*, n. 1), deve essere conservata per sei mesi a decorrere dalla data del suo rilascio.

5. La documentazione di entrata e uscita dei medicinali veterinari di cui al comma 2, deve essere conservata separatamente da quella dei medicinali per uso umano.

Art. 72.

Incompatibilità

1. L'incarico di farmacista responsabile della vendita diretta presso il magazzino autorizzato è incompatibile con la figura di direttore o titolare di farmacia.

Art. 73.

Depositari di medicinali veterinari

1. Le disposizioni del presente titolo si applicano anche all'attività di coloro che detengono, per la successiva distribuzione, medicinali per uso veterinario sulla base di contratti di deposito stipulati con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti o con loro rappresentanti. Il depositario tiene a disposizione degli organi di controllo la documentazione in ordine cronologico relativa alle consegne.

Art. 74.

Provvedimenti di sospensione e revoca delle autorizzazioni

1. Qualora gli organi deputati alle ispezioni e verifiche sul territorio rilevino la mancata osservanza delle disposizioni di cui al presente titolo, notificano al titolare delle autorizzazioni di cui agli articoli 66 e 70 e al responsabile del procedimento autorizzativo di cui agli articoli 67, comma 1 e 70, comma 5, il verbale d'ispezione che deve contenere:

a) l'esito del sopralluogo;

b) l'indicazione delle violazioni riscontrate ai sensi del presente decreto;

c) l'indicazione dei correttivi da apportare per la rimozione, ove possibile, delle violazioni di cui alla lettera *b)*, nonché del relativo periodo di tempo ritenuto adeguato per detto fine.

2. Nei casi di riscontro di violazioni gravi gli organi di cui al comma 1 propongono al responsabile del procedimento autorizzatorio di cui al medesimo comma 1 l'adozione del provvedimento di immediata sospensione o revoca dell'autorizzazione di cui agli articoli 66 e 70, da comunicare all'interessato.

3. Qualora in sede di verifica si accerti che non si sono rimosse le violazioni riscontrate nei termini prescritti in applicazione del comma 1, l'organo accertatone propone al responsabile del procedimento autorizzatorio di cui al medesimo comma 1 la sospensione o revoca dell'autorizzazione di cui agli articoli 66 e 70, da comunicare all'interessato.

4. La sospensione dell'autorizzazione di cui agli articoli 66 e 70, non può eccedere i dodici mesi a decorrere dalla data di adozione del relativo provvedimento.

5. In caso di gravi e reiterate violazioni alle disposizioni del presente decreto, l'autorizzazione rilasciata ai sensi dell'articolo 66, comma 1, e dell'articolo 70, comma 2, è revocata.

6. I provvedimenti di sospensione o revoca dell'autorizzazione rilasciata ai sensi dell'articolo 66 sono automaticamente estesi e producono i propri effetti anche sulle autorizzazioni rilasciate ai sensi degli articoli 69 e 70. Detti provvedimenti sono tempestivamente trasmessi al Ministero della salute ai fini degli effetti sulle autorizzazioni rilasciate ai sensi dell'articolo 69.

Art. 75.

Norme generali sulla modalità di dispensazione

1. Il Ministero della salute, fatte salve le norme nazionali o comunitarie più restrittive riguardanti la fornitura dei medicinali veterinari al fine di tutela della salute dell'uomo e degli animali prevede nell'A.I.C., l'obbligo della prescrizione veterinaria non ripetibile per fornire al pubblico:

a) i medicinali veterinari la cui fornitura o utilizzazione è soggetta alle restrizioni che risultano dall'applicazione delle pertinenti convenzioni delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e di sostanze psicotrope, e ad altre restrizioni risultanti dalla legislazione comunitaria;

b) i medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti;

c) i medicinali per i quali il veterinario deve prendere precauzioni particolari per evitare qualsiasi rischio inutile per:

1) la specie cui è destinato il farmaco;

2) la persona che somministra i medicinali agli animali;

3) l'ambiente;

d) i medicinali destinati a trattamenti o a processi patologici che richiedono precise diagnosi preventive o dal cui uso possono derivare conseguenze tali da rendere difficile o da ostacolare ulteriori interventi diagnostici o terapeutici;

e) le formule officinali di cui all'articolo 3, comma 2, lettera *b)*, per animali destinati alla produzione di alimenti;

f) i nuovi medicinali veterinari contenenti una sostanza attiva la cui utilizzazione nei medicinali veterinari è autorizzata da meno di cinque anni.

2. Il Ministero della salute può ammettere esenzioni al requisito di cui al comma 1, lettera *b)*, conformemente ai criteri fissati in sede comunitaria. Nell'attesa della fissazione dei predetti criteri, restano in vigore le previgenti disposizioni in materia.

3. In deroga all'articolo 9 e fatte salve le prescrizioni del presente articolo, nonché quelle relative all'esercizio dell'attività professionale, il veterinario di un altro Stato membro che si trovi a svolgere la propria attività professionale in Italia, può recare con sé e somministrare agli animali quantitativi ridotti di medicinali veterinari che non superino il fabbisogno quotidiano, necessario per una buona prassi veterinaria, ad esclusione di quelli ad azione immunologica, anche se tali medicinali non sono autorizzati in Italia, purché ricorrano le seguenti condizioni:

a) abbia provveduto ad informare l'ASL competente per territorio dell'esercizio dell'attività professionale nel territorio stesso;

b) i medicinali veterinari utilizzati abbiano ottenuto una A.I.C. ai sensi degli articoli 5 e 7 nello Stato membro in cui il veterinario esercita abitualmente la propria professione;

c) i medicinali veterinari siano trasportati dal veterinario nell'imballaggio originale del produttore;

d) i medicinali veterinari destinati alla somministrazione ad animali produttori di alimenti abbiano una composizione qualitativamente e quantitativamente identica, in termini di sostanze attive, a quella di medicinali veterinari autorizzati in Italia ai sensi degli articoli 5 e 7;

e) osservi le norme previste dal presente decreto e sia al corrente delle buone prassi veterinarie. Egli provvede affinché sia rispettato il tempo di attesa specificato sull'etichetta del medicinale veterinario, a meno che non sia previsto di indicare un tempo di attesa più lungo;

f) non fornisca alcun medicinale veterinario all'allevatore o al proprietario degli animali trattati in Italia, a meno che ciò non avvenga ai sensi dell'articolo 84, comma 3 ; in questo caso fornisce il medicinale veterinario soltanto per gli animali di cui si occupa e unicamente nelle quantità minime necessarie per iniziare la terapia in attesa che detto soggetto si procuri un medicinale veterinario autorizzato in Italia per il proseguimento della stessa;

g) registri in modo dettagliato gli animali trattati, la diagnosi, i medicinali veterinari somministrati, il loro dosaggio, la durata del trattamento ed il tempo d'attesa applicato, mantenendo dette registrazioni a disposizione delle competenti autorità a fini d'ispezione per almeno tre anni.

Art. 76.

Prescrizione di medicinali veterinari

1. È fatto divieto dì fornire medicinali veterinari senza prescrizione medico-veterinaria ove la stessa sia prevista dalle norme vigenti ed in quantità diversa da quella prescritta.

2. I medici veterinari nel prescrivere i medicinali veterinari, devono limitarne la quantità al minimo necessario per il trattamento o la terapia.

3. Fatte salve le disposizioni più restrittive, la vendita di medicinali veterinari ad azione immunologica, di premiscele medicate nonché di medicinali veterinari contenenti chemioterapici, antibiotici, antiparassitari, corticosteroidi, ormoni, antinfiammatori, sostanze psicotrope, neurotrope, tranquillanti e beta-agonisti, prescritti per la terapia di animali destinati alla produzione di alimenti per l'uomo, è effettuata soltanto dietro prescrizione di ricetta medico-veterinario non ripetibile in triplice copia, di cui la prima viene conservata dal farmacista, la seconda viene da questi inviata alla A.S.L. entro una settimana dalla vendita e la terza viene conservata dal titolare degli impianti di cui all'articolo 65.

4. In deroga a quanto stabilito dal comma 3, il Ministero della salute può autorizzare la vendita dietro presentazione di ricetta medico-veterinario ripetibile dei medicinali veterinari per uso orale contenenti chemioterapici, antibiotici, antiparassitari utilizzati per il trattamento degli animali le cui carni o i cui prodotti sono destinati al consumo umano ed allevati negli allevamenti a carattere familiare che producono per autoconsumo tenendo conto:

a) delle caratteristiche delle confezioni;

b) della quantità e concentrazione del principio attivo contenuto nella confezione;

c) delle modalità d'uso;

d) del numero di animali che possono essere trattati con la singola confezione.

5. Alla prescrizione di medicinali veterinari destinati ad animali da compagnia si applica il comma 3 quando le categorie di medicinali ivi elencate, sono presentate in confezioni autorizzate anche o esclusivamente per animali destinati alla produzione di alimenti per l'uomo.

6. Fatte salve le norme specifiche previste per particolari categorie di medicinali, le prescrizioni di medicinali veterinari destinati ai soli animali da compagnia, in confezioni ad essi esclusivamente destinati è effettuata mediante ricetta ripetibile.

7. Le disposizioni di cui al comma 3 si applicano anche all'uso in deroga di cui all'articolo 11.

8. Le ASL, nell'ambito delle proprie competenze istituzionali, vigilano costantemente sull'osservanza delle disposizioni di cui ai commi 1 e 2 ed effettuano controlli puntuali secondo i piani di farmacosorveglianza di cui all'articolo 88.

Art. 77.

Termine di validità della ricetta

1. La ricetta non ripetibile in triplice copia di cui all'articolo 76, comma 3, ha la validità massima di dieci giorni lavorativi dalla data di emissione.

Art. 78.

Modalità per la dispensazione dei medicinali veterinari in caso di terapia d'urgenza

1. Il farmacista responsabile della vendita diretta può suggerire e consegnare un medicinale veterinario generico, avente denominazione diversa rispetto a quello prescritto, purché sia più conveniente da un punto di vista economico per l'acquirente. Deve essere garantita l'identità della composizione quali-quantitativa del principio attivo, la stessa forma farmaceutica e la specie di destinazione.

2. Il farmacista responsabile della vendita diretta, nel caso in cui sussista l'urgenza di inizio della terapia, se il medicinale veterinario prescritto non è immediatamente disponibile, può consegnare un medicinale veterinario corrispondente purché analogo a quello prescritto nella ricetta per composizione quali-quantitativa del principio attivo e degli eccipienti e per la specie di destinazione, previo assenso del veterinario che ha rilasciato la prescrizione. L'assenso deve essere regolarizzato nei cinque giorni lavorativi successivi mediante apposita comunicazione del medico veterinario, sottoscritta dallo stesso, da consegnare al farmacista.

Art. 79.

Registro dei trattamenti di animali destinati alla produzione di alimenti

1. Fatti salvi gli obblighi di registrazione da parte del veterinario, di cui all'articolo 15 del decreto legislativo di attuazione della direttiva n. 2003/74/CE, i proprietari e i responsabili di animali destinati alla produzione di alimenti devono tenere un registro in cui riportare, relativamente all'acquisto, alla detenzione e alla somministrazione di medicinali veterinari, le seguenti indicazioni:

a) data;

b) identificazione del medicinale veterinario;

c) numero di lotto;

d) quantità;

e) nome e indirizzo del fornitore del medicinale;

f) identificazione degli animali sottoposti a trattamento;

g) data di inizio e di fine del trattamento.

2. Il registro di cui al comma 1, a pagine prenumerate e vidimato dalla ASL, unitamente alle copie delle prescrizioni medico-veterinarie di cui all'articolo 76, comma 1, ed alla documentazione di acquisto è conservato per cinque anni dall'ultima registrazione anche in caso di abbattimento degli animali prima della scadenza di tale periodo, ed è esibito a richiesta della ASL per i controlli.

3. Almeno una volta l'anno la ASL esegue una ispezione nel corso della quale accerta anche la tenuta del registro di cui al comma 1 e la sua regolarità

Art. 80.

Tenuta delle scorte di medicinali veterinari

1. Il titolare di impianti di cui all'articolo 65 può essere autorizzato dalla ASL a tenere adeguate scorte di medicinali veterinari purché sussistano valide motivazioni e purché ne sia responsabile un medico veterinario che le custodisce in idonei locali chiusi e tiene apposito registro di carico e carico conforme a quanto stabilito all'articolo 79, comma 2, da conservarsi per tre anni dalla data dell'ultima registrazione o cinque anni nel caso in cui gli animali siano destinati alla produzione di alimenti per l'uomo.

2. Il registro di cui al comma 1 può ricomprendere anche il registro dei trattamenti di cui all'articolo 79, comma 1, purché siano presenti tutte le informazioni ivi richieste.

3. Almeno una volta l'anno la ASL esegue una ispezione nel corso della quale accerta anche la tenuta del registro di cui al comma 1 e la sua regolarità.

Art. 81.

Modalità di tenuta delle scorte negli impianti di allevamento e custodia di animali destinati alla produzione di alimenti.

1. Nel caso di impianti di allevamento e custodia di animali destinati alla produzione di alimenti, autorizzati alla detenzione di scorte di medicinali veterinari, uno o più medici veterinari sono responsabili della custodia e dell'utilizzazione delle stesse e della tenuta di un apposito registro di carico e scarico. I nominativi dei medici veterinari responsabili delle scorte devono essere indicati nella domanda di autorizzazione alla quale deve essere allegata dichiarazione scritta di accettazione da parte degli stessi con l'indicazione delle ulteriori strutture presso le quali risultano eventualmente responsabili delle stesse mansioni. La somministrazione agli animali dei medicinali veterinari costituenti le scorte deve avvenire nel rispetto degli obblighi di registrazione previsti dall'articolo 15 del decreto legislativo di attuazione della direttiva n. 2003/74/CE.

2. Non possono formare oggetto delle scorte i medicinali veterinari contenenti antibatterici e chemioterapici da somministrarsi attraverso gli alimenti liquidi o solidi.

Art. 82.

Modalità di tenuta delle scorte negli impianti di allevamento e custodia di animali non destinati alla produzione di alimenti.

1. Nel caso di impianti di allevamento e custodia di animali non destinati alla produzione di alimenti, che siano autorizzati alla detenzione di scorte di medicinali veterinari, uno o più medici veterinari sono responsabili della custodia e dell'utilizzazione delle stesse. Gli obblighi di relativa registrazione vengono assolti, per il carico, conservando la documentazione di acquisto dei medicinali veterinari, e per lo scarico, mediante registrazione dell'utilizzo dei farmaci qualora si tratti di quelli di cui all'articolo 76, comma 5. I nominativi dei medici veterinari responsabili delle scorte devono essere indicati nella domanda di autorizzazione alla quale deve essere allegata dichiarazione scritta di accettazione da parte degli stessi con l'indicazione delle ulteriori strutture presso le quali risultano responsabili della tenuta di scorte.

Art. 83.

Termini

1. Le registrazioni previste dall'articolo 68 comma 1, lettera *b)*, dall'articolo 71, comma 1, lettera *b)*, e dall'articolo 80, comma 1, devono essere effettuate entro sette giorni lavorativi dall'espletamento dell'operazione cui si riferiscono.

Art. 84.

Modalità di tenuta delle scorte negli impianti di cura degli animali

1. Le scorte di medicinali veterinari nelle strutture autorizzate all'esercizio dell'attività professionale veterinaria, sono tenute sotto la responsabilità del direttore sanitario della struttura. Gli stabilimenti utilizzatori, di cui all'articolo 2 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116, possono detenere medicinali veterinari nelle tipologie e nei limiti strettamente necessari alla esecuzione delle sperimentazioni autorizzate. La detenzione e l'impiego di detti medicinali veterinari ricade sotto la diretta responsabilità del medico veterinario responsabile delle sperimentazioni.

2. Per gli interventi professionali urgenti da eseguire fuori dalle strutture veterinarie di cui al comma 1, i medici veterinari possono utilizzare i medicinali veterinari prelevati dalla scorta presente in detta struttura; il direttore sanitario della struttura tiene l'elenco aggiornato dei medici veterinari che possono utilizzare la scorta dei medicinali, esibendolo su richiesta delle autorità di controllo.

3. Il medico veterinario, nell'ambito della propria attività e qualora l'intervento professionale lo richieda, può consegnare all'allevatore o al proprietario degli animali le confezioni di medicinali veterinari della propria scorta e da lui già utilizzate, allo scopo di iniziare la terapia in attesa che detto soggetto si procuri, dietro presentazione della ricetta redatta dal medico veterinario secondo le tipologie previste, altre confezioni prescritte per il proseguimento della terapia medesima; restano fermi gli obblighi di registrazione di cui all'articolo 15 del decreto legislativo di attuazione della direttiva n. 2003/74/CE.

4. Gli adempimenti relativi al carico dei medicinali costituenti scorta ai sensi dei commi 1 e 6 vengono assolti conservando la documentazione di acquisto per tre anni; lo scarico degli stessi è richiesto solo nel caso di medicinali somministrati ad animali destinati alla produzione di alimenti, e vengono assolti annotando il trattamento effettuato sul registro di scarico, fermo restando l'obbligo di registrazione del trattamento e di conservazione di cui all'articolo 79.

5. Le strutture veterinarie di cui al comma 1, limitatamente all'impiego su animali non destinati alla produzione di alimenti per l'uomo ed esclusivamente per i casi previsti dall'articolo 10, comma 1, lettera *b)*, n. 1), possono detenere scorte di medicinali ad uso umano, assolvendo agli adempimenti di registrazione di cui al comma 4. Tali medicinali possono essere somministrati agli animali unicamente dal medico veterinario della struttura veterinaria che li ha in cura e non possono essere in alcun modo ceduti ai proprietari degli animali stessi.

6. Alle strutture veterinarie di cui al comma 1 per l'esclusivo impiego nell'attività clinica nelle strutture medesime, possono essere ceduti, ricorrendo le condizioni previste dall'articolo 10, medicinali ad uso umano cedibili solo ad ospedali e case di cura, purché non esistano anche in confezioni cedibili al pubblico, e i medicinali prescrivibili solo da uno specialista ai sensi della normativa in materia di medicinali per uso umano. Tali medicinali possono essere impiegati, nei casi consentiti dall'articolo 10, nell'attività clinica all'interno della struttura medesima solo sotto il controllo del direttore sanitario che ne annota il carico e lo scarico nel registro di cui al comma 4, ove annota anche i trattamenti effettuati. Nel caso di sostanze ad azione stupefacente o psicotropa appartenenti alle tabelle I, II, III, IV dell'articolo 14 del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, l'approvvigionamento avviene mediante ricetta speciale e nel rispetto delle registrazioni previste dall'articolo 42 del predetto decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni. Sono esclusi dalla disciplina di cui al presente comma gli antibatterici.

7. L'approvvigionamento di medicinali di cui ai commi 5 e 6, viene effettuato attraverso i canali autorizzati di distribuzione del farmaco umano e, limitatamente a quelli prescrivibili solo da uno specialista, solo attraverso le farmacie aperte al pubblico, dietro presentazione di ricetta medico-veterinaria non ripetibile in copia nella quale venga precisato che si tratta di

approvvigionamento di scorte. Una copia della stesa ricetta deve essere inviata al servizio veterinario della azienda sanitaria a cura del responsabile alla vendita.

8. Con decreto del Ministro della salute, possono essere definite le categorie di medicinali ad uso umano escluse dal campo di applicazione dei commi 5 e 6, ovvero quelle il cui utilizzo deve avvenire secondo particolari modalità.

Art. 85.

Modalità di tenuta delle scorte per attività zooiatrica

1. Il medico veterinario che svolge la propria attività professionale indipendentemente dall'esistenza delle strutture di cui all'articolo 84, comma 1, può munirsi di scorte di medicinali veterinari, previa autorizzazione rilasciata dal servizio veterinario della ASL. Nella richiesta di autorizzazione deve essere indicata l'ubicazione dei locali ed il nominativo del medico veterinario responsabile della scorta. Gli adempimenti relativi al carico e scarico dei medicinali costituenti scorta sono assolti applicando quanto previsto all'articolo 84, comma 4.

2. I locali destinati alla detenzione della scorta ai sensi del comma 1 devono essere resi accessibili su richiesta delle autorità di controllo.

3. Nel caso disciplinato al comma 1, si applica anche quanto previsto dall'articolo 84, comma 3.

Art. 86.

Modalità di conservazione e di utilizzo delle rimanenze di medicinali veterinari

1. Non costituiscono scorte ai sensi dell'articolo 80, comma 1, le rimanenze di medicinali veterinari al termine delle prescritte terapie effettuate mediante flaconi multidose o confezioni multiple ovvero di rimanenze dovute all'interruzione della terapia prescritta o sopraggiunta modifica della stessa. Tali rimanenze devono essere conservate conformemente alle modalità di conservazione indicate nell'etichettatura del medicinale veterinario. In caso di mancato utilizzo o di scadenza del medicinale si applica quanto previsto dall'articolo 117.

2. L'utilizzo delle rimanenze di cui al comma 1 può avvenire solo dietro specifica indicazione di un medico veterinario sul registro dei trattamenti e nel rispetto degli obblighi di registrazione di cui all'articolo 79 e dell'articolo 15 del decreto legislativo di attuazione della direttiva n. 2003/74/CE.

Art. 87.

Campioni gratuiti

1. I campioni gratuiti di medicinali veterinari devono essere consegnati dal titolare dell'AIC, o suo avente causa, previa compilazione di opportuna documentazione di scarico che attesti l'avvenuta consegna, esclusivamente ad un medico veterinario iscritto all'albo professionale Ai fini della successiva gestione di campioni gratuiti si applicano le norme di registrazione di cui al presente decreto e di cui al decreto legislativo di attuazione della direttiva n. 2003/74/CE.

2. Ogni campione deve essere graficamente identico alla confezione più piccola messa in commercio. Il suo contenuto deve essere inferiore, in numero di unità posologiche o in volume, a quello della confezione in commercio purché risulti terapeuticamente idoneo; la non corrispondenza del contenuto e, eventualmente, del confezionamento primario della confezione autorizzata deve essere espressamente richiamato in etichetta. Unitamente al campione deve essere sempre consegnato il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

3. I campioni gratuiti di medicinali veterinari devono essere contrassegnati da apposita stampigliatura indelebile recante la dicitura: «Campione gratuito - Vietata la vendita».

4. Non può essere fornito alcun campione dei medicinali disciplinati dal decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni.

5. Con decreto del Ministro della salute possono essere definite le condizioni relative alla consegna ed utilizzazione dei campioni gratuiti anche in riferimento all'attività di informazione medico-scientifica.

Art. 88.

Attività di ispezione e verifica

1. Le regioni e le province autonome:

a) predispongono piani di sorveglianza sul farmaco veterinario, sulla base di indicatori di rischio e di valutazioni di congruità dell'uso;

b) coordinano le attività delle aziende sanitarie in dipendenza delle tipologie di allevamento e delle esigenze di tutela sanitaria esistenti sul territorio di competenza.

2. I servizi veterinari delle ASL ed gli altri organismi competenti provvedono ad effettuare ispezioni e verifiche sulle attività di commercio all'ingrosso di medicinali veterinari e di vendita diretta degli stessi da parte di grossisti e fabbricanti, fermo restando le competenze del Ministero della salute a norma degli articoli 90 e 69.

3. Le regioni e le province autonome trasmettono annualmente al Ministero della salute una relazione sulle attività di cui al comma 2, al fine della complessiva vigilanza, programmazione e pianificazione degli interventi sul territorio nazionale.

4. È istituito un nucleo nazionale di farmacosorveglianza sui medicinali veterinari costituito da rappresentanti del Ministero della salute, dell'Istituto superiore di sanità, degli Istituti zooprofilattici sperimentali, del Nucleo Carabinieri per la tutela della salute, della Guardia di finanza e degli Assessorati alla sanità delle regioni e delle province autonome, con il compito di rendere più efficienti le ispezioni e i con-

trolli di cui al comma 2. Con decreto del Ministro della salute sono individuate caratteristiche strutturali e modalità operative del nucleo.

5. Con decreto del Ministero della salute, d'intesa con le regioni e le province autonome, possono essere stabilite, nel rispetto delle norme comunitarie, condizioni e prescrizioni di carattere generale, relative a tutti i medicinali, le premiscele medicate e gli alimenti medicamentosi ad uso veterinario, ivi compreso disposizioni sull'etichettatura, confezionamento e sulle modalità di prescrizione e di impiego.

Art. 89.

Codice a barre

1. Ai fini dell'assolvimento degli obblighi di registrazione di cui agli articoli 68, comma 1, lettera *b)*, e 71, comma 1, lettera *b)*, il fabbricante del medicinale veterinario immesso in commercio provvede ad applicare sulle singole confezioni un codice a barre dal quale sia rilevabile, attraverso lettore ottico, anche il numero di lotto, in conformità con l'articolo 6-*octies* del decreto-legge 30 dicembre 2004, n. 314, convertito, con modificazioni, dalla legge 1° marzo 2005, n. 26.

2. Fatte salve le informazioni previste dal presente decreto, il Ministero della salute disciplina le modalità di registrazione che prevedano l'impiego del codice a barre di cui al comma 1, nonché le modifiche al modello di ricetta medico veterinaria.

Art. 90.

Vendita in esercizi commerciali

1. La vendita al dettaglio e all'ingrosso dei medicinali veterinari ad azione antiparassitaria e disinfestante per uso esterno, nonché dei medicinali veterinari destinati ad essere utilizzati esclusivamente per i pesci di acquario, gli uccelli da gabbia e da voliera, i piccioni viaggiatori, gli animali da terrario, i furetti, i conigli da compagnia ed i piccoli roditori, può essere effettuata anche negli esercizi commerciali rientranti nella relativa tabella merceologica purché non sia previsto obbligo di prescrizione medico-veterinaria.

2. Gli esercizi di cui al comma 1 si approvvigionano dei predetti medicinali dai fabbricanti titolari di AIC e dai grossisti autorizzati ai sensi dell'articolo 66.

Titolo VII

FARMACOVIGILANZA

Art. 91.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

1. Chiunque ha motivo di ritenere che dall'utilizzo di un medicinale veterinario sono derivate sospette reazioni avverse ne dà comunicazione al Centro regionale di farmacovigilanza, di cui all'articolo 94, comma 2, e al Ministero della salute che adotta, senza nuovi o maggiori oneri per il bilancio dello Stato, ogni provvedimento ritenuto necessario.

2. Il Ministero della salute può definire specifici obblighi a carico dei veterinari o degli altri operatori sanitari relativi alla segnalazione di sospette gravi o inattese reazioni avverse su animali o sull'uomo.

3. I veterinari ed i farmacisti riferiscono al Ministero della salute e ai Centri regionali di farmacovigilanza di cui all'articolo 94 di ogni sospetta reazione avversa sull'animale e sull'uomo o dell'eventuale mancanza di efficacia collegata all'utilizzo di un medicinale veterinario. Le segnalazioni sono effettuate utilizzando il modello armonizzato di cui all'allegato II, conforme alle linee guida dell'Agenzia.

4. Le schede di segnalazione di cui al comma 3 sono trasmesse di norma entro quindici giorni lavorativi dal momento della conoscenza dell'evento. Nel caso in cui le reazioni avverse siano da considerarsi gravi, il predetto termine è ridotto a sei giorni lavorativi.

Art. 92.

Gestione del sistema di farmacovigilanza

1. Il Ministero della salute gestisce un sistema di farmacovigilanza ai fini dell'adozione delle decisioni regolamentari appropriate ed armonizzate riguardanti i medicinali veterinari autorizzati nella Comunità e considerate le informazioni su sospette reazioni avverse derivanti dai medicinali veterinari in condizioni normali d'impiego, il Ministero della salute istituisce un sistema di farmacovigilanza veterinaria. Tale sistema è volto a raccogliere informazioni utili per la sorveglianza dei medicinali veterinari, in particolare per quanto riguarda le reazioni avverse dei medicinali veterinari sugli animali e sull'uomo e per valutare scientificamente tali informazioni.

2. Il sistema di farmacovigilanza fa capo al Ministero della salute ed è costituito dallo stesso Ministero e dai Centri regionali di farmacovigilanza di cui all'articolo 94.

3. Le informazioni relative alle reazioni avverse, devono essere correlate ai dati disponibili sulla vendita e la prescrizione dei medicinali veterinari ai quali si riferiscono.

4. Il Ministero della salute provvede affinché le informazioni appropriate raccolte mediante il sistema siano comunicate agli altri Stati membri ed all'Agenzia.

5. Il sistema di farmacovigilanza deve, altresì, tenere conto di tutte le informazioni relative alla mancanza dell'efficacia attesa, all'uso improprio, agli studi circa la validità dei tempi d'attesa ed agli eventuali problemi relativi all'ambiente correlati all'uso dei medicinali veterinari. Tali informazioni sono interpretate alla luce delle linee guida dell'Agenzia e, possono essere poste a fondamento di provvedimenti che impongano prescrizioni al titolare dell'AIC, qualora si ritenga possano avere influenza sui benefici o rischi intrinseci all'utilizzo del medicinale veterinario cui si riferiscono.

Art. 93.

Controllo delle attività di farmacovigilanza

1. Per garantirne l'indipendenza, la gestione delle risorse utilizzate per l'attività di farmacovigilanza, il funzionamento delle reti di comunicazione e la sorveglianza sul mercato relativamente alla qualità, sicurezza ed efficacia, avvengono sotto il controllo permanente del Ministero della salute.

Art. 94.

Sistema nazionale di farmacovigilanza

1. Il Ministero della salute:

a) promuove e coordina, anche in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, studi e ricerche sull'utilizzazione dei medicinali, sull'epidemiologia e predispone piani di prelievo dal circuito distributivo di campioni di medicinali veterinari già registrati, con particolare riguardo ai medicinali veterinari immunologici per l'esecuzione di controlli ordinari e straordinari;

b) adotta, coadiuvato dalle regioni e dalle province autonome di Trento e di Bolzano, provvedimenti atti a promuovere le segnalazioni spontanee da parte degli operatori sanitari, comunque utile ai fini della farmacovigilanza;

c) mantiene i necessari rapporti con l'Agenzia, con i centri nazionali di farmacovigilanza degli altri Stati membri, con gli organismi internazionali e con le regioni e le province autonome.

2. Le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano istituiscono, nell'ambito degli stanziamenti di bilancio loro assegnati, i Centri regionali di farmacovigilanza, avvalendosi degli Istituti zooprofilattici, delle facoltà universitarie di medicina veterinaria o di altri centri specializzati. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano provvedono altresì nell'ambito delle loro competenze, alla diffusione delle informazioni al personale sanitario e alla formazione degli operatori nel settore della farmacovigilanza. I Centri regionali, fermo restando ulteriori compiti eventualmente individuati nella normativa regionale, assicurano in particolare:

a) l'esame delle schede di segnalazione pervenute ai sensi dell'articolo 91, comma 3, e le integrano con i dati eventualmente mancanti, acquisendo le opportune informazioni presso l'autore della segnalazione e il titolare dell'AIC;

b) la predisposizione e l'esecuzione di eventuali esami di laboratorio, clinici ed anatomo-istopatologici utili alla valutazione di causalità;

c) l'effettuazione della valutazione di causalità, ove scaturiscano rischi per la salute pubblica o per la salute degli animali, informandone le Aziende sanitarie locali competenti per territorio;

d) il mantenimento di un costante aggiornamento del Ministero della salute sull'attività svolta;

e) la trasmissione al Ministero della salute delle segnalazioni validate, affinché quest'ultimo attivi i provvedimenti necessari a tutela della salute pubblica;

f) lo sviluppo e il mantenimento di un apposito archivio informatico per la farmacovigilanza in cui raccolgono le schede di segnalazione, classificate per prodotto, specie animale e tipo di informazione.

3. Il Ministero della salute organizza, con la partecipazione dell'Istituto superiore di sanità, riunioni periodiche per esaminare con le regioni e le province autonome le modalità ottimali per l'attuazione della collaborazione nel settore della farmacovigilanza.

Art. 95.

Responsabile del sistema di farmacovigilanza

1. Il titolare dell'AIC del medicinale veterinario deve disporre a titolo stabile e continuativo di una persona responsabile del sistema di farmacovigilanza, di seguito denominata persona qualificata in possesso del diploma di laurea ai sensi della legge 19 novembre 1990, n. 341, e successive modificazioni, o altro titolo riconosciuto equivalente in medicina, medicina veterinaria, farmacia, chimica e tecnologia farmaceutica, chimica e biologia.

2. La persona qualificata di cui al comma 1 deve risiedere nella comunità ed è responsabile di quanto segue:

a) dell'istituzione e del funzionamento di un sistema atto a garantire che le informazioni su tutte le sospette reazioni avverse comunicate al personale dell'impresa ed ai suoi rappresentanti siano raccolte e ordinate affinché siano a disposizione in un unico luogo nel territorio comunitario;

b) di elaborare per le autorità competenti le relazioni di cui all'articolo 96, nella forma stabilita, conformemente alle linee guida menzionate nell'articolo 91, comma 3;

c) della trasmissione di una risposta rapida ed esauriente ad ogni richiesta del Ministero della salute di informazioni supplementari ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi di un medicinale veterinario, ivi comprese le informazioni riguardanti il volume delle vendite o delle prescrizioni del medicinale veterinario stesso;

d) della trasmissione al Ministero della salute di qualunque altra informazione pertinente ai fini della valutazione dei benefici e dei rischi intrinseci ad un medicinale veterinario, nonché di informazioni adeguate concernenti gli studi di sorveglianza dopo l'immissione in commercio.

3. Indipendentemente da quanto previsto al comma 1, le persone che hanno svolto, a titolo stabile e continua-

tivo, nei due anni precedenti la data di entrata in vigore del presente decreto, l'attività di responsabile del sistema di farmacovigilanza, possono continuare a svolgere tale attività.

Art. 96.

Obblighi del titolare dell'AIC

1. Il titolare dell'AIC registra in modo dettagliato tutte le sospette reazioni avverse verificatesi nella Comunità o in un Paese terzo e ne dà comunicazione al Ministero della salute redigendone una relazione in conformità alle linee guida di cui all'articolo 91, comma 3, salvo circostanze eccezionali tali reazioni sono oggetto di una relazione comunicata per via telematica.

2. Il titolare dell'AIC registra e comunica con modalità idonee a lasciare traccia scritta, al Ministero della salute e all'Autorità competente dell'eventuale altro Stato membro nel cui territorio si è verificato, qualunque sospetta reazione avversa grave nell'animale, qualunque reazione avversa sull'uomo correlata all'uso dei propri medicinali veterinari. La registrazione e la comunicazione devono essere effettuate senza ritardo e comunque non oltre quindici giorni da quando ne ha avuto comunicazione.

3. Gli obblighi di cui al comma 1 si applicano anche nel caso in cui si può ragionevolmente presumere che il titolare dell'AIC sia comunque venuto a conoscenza dell'evento.

4. Il titolare dell'AIC provvede affinché tutte le sospette reazioni avverse gravi inattese su animali e le sospette reazioni avverse sull'uomo, ed ogni sospetta trasmissione di un agente infettivo tramite un medicinale veterinario verificatesi nel territorio di un Paese terzo siano comunicate, senza ritardo, al Ministero della salute in conformità alle linee guida di cui all'articolo 91, comma 3. Il Ministero della salute, entro quindici giorni dal ricevimento della comunicazione mette a disposizione dell'Agenzia e delle altre autorità competenti degli Stati membri nei quali il medicinale veterinario è autorizzato, le suddette informazioni.

5. Nei casi in cui le comunicazioni di cui ai commi precedenti riguardano i medicinali veterinari per i quali l'Italia ha agito da Paese di riferimento nella procedura di cui agli articoli 36 e 37, il Ministero della salute è responsabile di svolgere le valutazioni del caso e di assumere gli eventuali provvedimenti che si rendessero necessari in relazione alle sospette reazioni avverse di cui ha avuto comunicazione.

6. Salvo siano stati stabiliti più rigorosi requisiti al momento del rilascio dell'AIC o successivamente, il titolare dell'AIC deve presentare al Ministero della salute le informazioni su tutte le sospette reazioni avverse immediatamente su richiesta e comunque in forma di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza:

a) almeno ogni sei mesi a partire dal rilascio dell'AIC e fino al momento dell'immissione in commercio;

b) almeno ogni sei mesi nei primi due anni successivi alla prima immissione in commercio;

c) una volta l'anno per i due anni seguenti al periodo di cui alla lettera *b)*;

d) ogni tre anni per il periodo successivo al periodo di cui alla lettera *c)*.

7. I rapporti periodici di cui al comma 6, devono contenere anche eventuali informazioni relative alle sospette reazioni avverse in seguito all'uso improprio dei medicinali veterinari, nonché quelle relative alla sospetta mancanza di efficacia attesa. Gli stessi rapporti contengono, infine, una valutazione scientifica del rapporto rischio-beneficio relativo all'uso del medicinale veterinario in questione.

8. Dopo il rilascio dell'AIC, il titolare può chiedere una modifica dei termini di cui al comma 6, presentando una domanda di variazione ai sensi del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione.

9. Il titolare dell'AIC non può comunicare al pubblico informazioni su problemi di farmacovigilanza relativi al proprio medicinale veterinario autorizzato se non dopo averne data comunicazione preventiva al Ministero della salute. Il titolare dell'AIC assicura in ogni caso che tali informazioni siano presentate in modo obiettivo e non fuorviante.

Art. 97.

Scambio di informazioni

1. Al fine di agevolare lo scambio delle informazioni inerenti la farmacovigilanza dei medicinali veterinari in commercio nella comunità, il Ministero della salute si avvale della rete informatizzata attivata, per tale finalità, dall'Agenzia in collaborazione con gli Stati membri e la Commissione.

2. Nel caso si verifichino sospetti di gravi effetti collaterali negativi e di effetti collaterali negativi sull'uomo o sospetti di mancanza di efficacia attesa, il Ministero della salute assicura che le segnalazioni ricevute, siano trasmesse, senza ritardo, attraverso la rete informatica di cui al comma 1, all'Agenzia e agli altri Stati membri nel rispetto di quanto previsto dalle linee guida dell'Agenzia di cui all'articolo 98. Tale comunicazione comunque deve avvenire entro quindici giorni di calendario dall'avvenuta comunicazione al Ministero della salute.

3. Il Ministero della salute mette a disposizione del titolare dell'AIC immediatamente o comunque entro quindici giorni di calendario dalla data di comunicazione degli effetti collaterali di cui al comma 2, le informazioni ricevute, e provvede anche a fornirne tempestiva notizia al pubblico mediante il sito istituzionale informatico del Ministero della salute.

4. L'obbligo di cui al comma 3 è previsto solo nel caso in cui il titolare dell'AIC non sia già a conoscenza delle stesse informazioni ricevute dal Ministero della salute.

Art. 98.

Elenchi reazioni avverse

1. Il Ministero della salute, avvalendosi anche dei Centri regionali di farmacovigilanza, effettua la raccolta, il controllo e la predisposizione degli elenchi sugli effetti collaterali negativi effettuata in conformità alla specifiche linee guida dell'Agenzia.

2. Il titolare dell'AIC utilizza, ai fini delle segnalazioni di effetti collaterali negativi, la terminologia medico veterinaria internazionale di cui alle linee guida dell'Agenzia.

Art. 99.

Sospensione e revoca a seguito di segnalazioni di farmacovigilanza

1. Il Ministero della salute, se in seguito a valutazione delle informazioni relative alla farmacovigilanza nel settore veterinario ritiene necessario sospendere, revocare o modificare le condizioni dell'AIC per limitarne le indicazioni o la disponibilità, cambiare posologia o aggiungere una controindicazione o una nuova avvertenza, ne informa immediatamente l'Agenzia, gli altri Stati membri e il titolare dell'AIC.

2. Il Ministero della salute, se ritiene necessario, ai fini di tutela della salute umana o animale, l'adozione di provvedimenti di urgenza, può sospendere l'AIC di un medicinale veterinario, informandone l'Agenzia, la commissione e gli altri Stati membri al più tardi il primo giorno feriale successivo a quello in cui ha ricevuto la notizia da cui deriva tale esigenza.

Titolo VIII

VIGILANZA E SANZIONI

Capo I

Vigilanza

Art. 100.

Ispezioni e controlli

1. Il Ministero della salute verifica che le disposizioni del presente decreto siano rispettate, effettuando ispezioni con cadenza almeno triennale ed effettuando controlli a campione utilizzando un laboratorio ufficiale per il controllo dei medicinali, o un laboratorio designato a tale fine.

2. Il Ministero della salute può procedere alle ispezioni di cui al comma 1, senza preavviso presso i fabbricanti di sostanze attive utilizzate come materie prime nel medicinale veterinario, presso i locali dove si effettua la produzione, il controllo e l'immagazzinamento del medicinale veterinario e presso i locali del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ogni volta che ritenga sussistano motivi per sospettare che non siano osservati i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione di cui all'articolo 52, ed adottati dalla commissione. Tali ispezioni possono svolgersi anche su richiesta di un altro Stato membro, della Commissione o dell'Agenzia.

3. Il Ministero della salute può procedere ad ispezionare l'officina di produzione di materie prime su richiesta del fabbricante.

4. Le ispezioni sono effettuate da rappresentanti incaricati dal Ministero della salute a cui sono conferiti i seguenti poteri:

a) ispezionare gli stabilimenti di produzione e di commercio, nonché i laboratori incaricati dal titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, all'esecuzione di controlli, in conformità dell'articolo 47, comma 1, lettera *a)*;

b) prelevare campioni ai fini di un'analisi indipendente da parte di un laboratorio ufficiale per il controllo dei medicinali o da parte di un laboratorio designato a tal fine dal Ministero della salute;

c) esaminare tutti i documenti relativi all'oggetto delle ispezioni, salve le disposizioni in vigore al 9 ottobre 1981 che limitano tale potere per quanto riguarda la descrizione del metodo di fabbricazione;

d) ispezionare i locali, i registri ed i documenti dei titolari dell'AIC o delle imprese incaricate dal titolare di realizzare le attività di cui al titolo VII, ed in particolare agli articoli 95 e 96.

5. Il Ministero della salute adotta ogni opportuna disposizione affinché i processi di fabbricazione impiegati nella produzione di medicinali veterinari ad azione immunologica siano totalmente convalidati e assicurino la costanza qualitativa dei lotti.

6. I rappresentanti incaricati dal Ministero della salute riferiscono dopo ciascuna ispezione di cui al comma 1 in merito all'osservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee guida delle buone prassi di fabbricazione adottati dalla commissione o, eventualmente, dei requisiti di cui al titolo VII. Il contenuto di queste relazioni è comunicato al fabbricante o al titolare dell'AIC sottoposto all'ispezione.

7. Fatti salvi i diversi accordi eventualmente conclusi tra la Comunità ed un Paese terzo, il Ministero della salute può chiedere al fabbricante stabilito in un Paese terzo di sottoporsi all'ispezione di cui al comma 1.

8. Nei novanta giorni successivi all'ispezione di cui al comma 1, se questa accerta l'osservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee guida delle buone prassi di fabbricazione previsti dalla normativa comunitaria, il Ministero della salute rilascia al fabbricante un certificato di buone prassi di fabbricazione. Se le ispezioni sono effettuate su richiesta degli organismi

preposti alla Farmacopea europea, viene rilasciato, se del caso, un certificato di conformità alla monografia della Farmacopea.

9. Il Ministero della salute iscrive i certificati di buone prassi di fabbricazione rilasciati a norma del comma 8 nella specifica banca dati tenuta dall'Agenzia.

10. Se l'ispezione di cui al comma 1 accerta l'inosservanza da parte del fabbricante dei principi e delle linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione, tale informazione è iscritta, senza ritardo, nella banca dati di cui al comma 9.

Art. 101.

Controlli da parte dei titolari

1. Il titolare dell'AIC e, se del caso, il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione, forniscono la prova dell'avvenuta esecuzione dei controlli effettuati sul medicinale veterinario e sui componenti e prodotti intermedi della fabbricazione, in base ai metodi adottati per l'AIC.

2. Ai fini dell'applicazione del comma 1, il Ministero della salute può richiedere al titolare dell'AIC di medicinali veterinari ad azione immunologica di presentare copia di tutti i resoconti di controllo firmati dalla persona qualificata, di cui all'articolo 54, in conformità a quanto previsto dall'articolo 55, comma 4.

3. Il titolare dell'AIC si assicura che siano conservati sino alla data di scadenza, campioni rappresentativi di ciascun lotto di medicinali in quantità sufficiente ad effettuare prove analitiche complete, almeno un'analisi chimico-fisica, quali-quantitativa e biologica o microbiologica, e li fornisce su richiesta al Ministero della salute.

Art. 102.

Controlli per motivi di salute

1. Il Ministero della salute, qualora lo ritenga necessario per motivi di salute umana o degli animali, può richiedere al titolare dell'AIC di un medicinale veterinario ad azione immunologica di sottoporre al controllo di un laboratorio ufficiale di cui all'articolo 27, comma 1, lettera *b)*, i campioni prelevati dai lotti del prodotto sfuso o del medicinale veterinario affinché siano esaminati prima di essere immessi sul mercato.

2. Su richiesta del Ministero della salute, il titolare dell'AIC fornisce, senza ritardo, i campioni di cui al comma 1, unitamente ai resoconti di controllo di cui all'articolo 101, comma 2.

3. Il Ministero della salute informa gli altri Stati membri nei quali il medicinale è autorizzato, e la Direzione europea della qualità dei medicinali, circa la propria intenzione di controllare i lotti o il lotto in questione. In tal caso le autorità competenti di un altro Stato membro non applicano le disposizioni del comma 1.

4. Il laboratorio incaricato del controllo di cui al comma 1, esaminati i resoconti di controllo di cui all'articolo 101, comma 2, rinnova sui campioni presentati tutte le prove eseguite dal fabbricante sul prodotto finito, secondo le disposizioni previste a questo scopo nel fascicolo dell'AIC. L'elenco delle prove che devono essere ripetute può essere ridotto, ove ciò risulti consentito, purché tale riduzione risulti da un accordo tra tutti gli Stati membri interessati e con la Direzione europea della qualità dei medicinali. Per i medicinali veterinari ad azione immunologica oggetto di un'AIC a norma del regolamento (CE) n. 726/2004, l'elenco delle prove che il laboratorio di controllo deve ripetere può essere ridotto solo previo parere favorevole dell'Agenzia.

5. I risultati delle prove, di cui al comma 4, effettuati in un altro Stato sono riconosciuti.

6. La ripetizione delle prove di cui al comma 4 deve essere completata entro sessanta giorni dalla data in cui il laboratorio ha ricevuto i campioni, salvo il caso in cui sia necessario un periodo di tempo maggiore e lo stesso sia stato comunicato alla Commissione europea dal Ministero della salute. Lo stesso Ministero vigila sul rispetto di tali termini.

7. Il Ministero della salute notifica i risultati delle prove agli altri Stati membri interessati, alla Direzione europea della qualità dei medicinali, al titolare dell'AIC ed eventualmente al fabbricante entro sessanta giorni dalla comunicazione dell'esito delle prove di cui al comma 4.

8. Qualora il Ministero della salute constati la non conformità di un lotto di prodotto veterinario ai resoconti di controllo del fabbricante o alle specifiche dell'AIC, adotta tutti i necessari provvedimenti nei confronti del titolare della stessa ed eventualmente del fabbricante, e ne informa gli altri Stati membri in cui il medicinale veterinario è autorizzato.

9. Il Ministero della salute sentito il laboratorio di cui all'articolo 27, comma 1, lettera *b)*, stabilisce, sulla base di un analisi del rischio, il programma annuale di controllo della composizione dei medicinali veterinari, le cui analisi sono effettuate dal citato laboratorio.

Art. 103.

Sospensione, revoca o modifica dell'AIC

1. Il Ministero della salute sospende, revoca o modifica un'AIC qualora sia accertato che:

a) la valutazione del rapporto rischio beneficio del medicinale veterinario nelle condizioni d'impiego autorizzate non è favorevole, tenuto conto segnatamente dei vantaggi sotto il profilo della salute e del benessere degli animali, nonché della sicurezza del consumatore quando l'autorizzazione riguarda medicinali veterinari per uso zootecnico;

b) il medicinale veterinario non ha alcun effetto terapeutico sulla specie animale oggetto del trattamento;

c) il medicinale veterinario non ha la composizione qualitativa, e quantitativa dichiarata;

d) il tempo di attesa, indicato affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore, è insufficiente;

e) il medicinale veterinario è autorizzato per un uso vietato da successive disposizioni comunitarie;

f) le informazioni che figurano nel fascicolo, a norma degli articoli 12, 13, 14, 15, 16, 17 e 31, sono erronee;

g) i controlli di cui all'articolo 101, comma 1, non sono stati effettuati.

2. Quando una disciplina comunitaria è ancora in corso d'adozione, il Ministero della salute può rifiutare il rilascio dell'AIC di un medicinale veterinario, se ritiene che tale misura sia necessaria per assicurare la tutela della salute pubblica dei consumatori o della salute degli animali.

3. L'AIC può essere inoltre sospesa, ritirata, revocata o modificata qualora sia accertato quanto segue:

a) le informazioni figuranti nel fascicolo a norma degli articoli 12, 13, 14, 15, 16 e 17 non sono state modificate a norma dell'articolo 31, commi 1 e 4;

b) gli elementi nuovi di cui all'articolo 31, comma 3, non sono stati portati a conoscenza del Ministero della salute.

Art. 104.

Divieto di distribuzione e ritiro dal commercio

1. Salvo quanto previsto all'articolo 103, il Ministero della salute vieta la distribuzione del medicinale veterinario e ne ordina il ritiro dal commercio qualora sia accertato che:

a) la valutazione del rapporto rischio beneficio del medicinale veterinario nelle condizioni d'impiego autorizzate non è favorevole, tenuto conto segnatamente dei vantaggi sotto il profilo della salute e del benessere degli animali, nonché della sicurezza e dei vantaggi in materia di salute del consumatore quando l'autorizzazione riguarda medicinali veterinari per uso zootecnico;

b) il medicinale veterinario non ha alcun effetto terapeutico sulla specie animale oggetto del trattamento;

c) il medicinale veterinario non ha la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata;

d) il tempo di attesa indicato affinché i prodotti alimentari provenienti dall'animale trattato non contengano residui che possono essere pericolosi per la salute del consumatore, è insufficiente;

e) non sono stati effettuati i controlli di cui all'articolo 101, comma 1, o non sono stati rispettati altri obblighi o condizioni relativi al rilascio dell'autorizzazione alla fabbricazione.

2. Il Ministero della salute può limitare il divieto di distribuzione e il ritiro dal commercio ai soli lotti di fabbricazione oggetto della contestazione di cui al comma 1.

Art. 105.

Sospensione o revoca dell'autorizzazione alla fabbricazione

1. Il Ministero della salute sospende o revoca l'autorizzazione alla fabbricazione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste, quando viene meno una delle condizioni previste all'articolo 47.

2. In caso di inosservanza delle disposizioni relative alla fabbricazione o all'importazione da Paesi terzi di medicinali veterinari il Ministero della salute, oltre alle misure previste all'articolo 94 può disporre la sospensione della fabbricazione o vietare l'importazione, nonché revocare o sospendere l'autorizzazione alla fabbricazione per una categoria di preparazioni o per l'insieme di queste.

Art. 106.

Divieto di fabbricazione, importazione, detenzione, vendita, fornitura e impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica.

1. Il Ministero della salute al fine del controllo della eradicazione di una malattia degli animali, può vietare su tutto il territorio nazionale o su parte di esso la fabbricazione, l'importazione, la detenzione, la vendita, la fornitura e l'impiego di medicinali veterinari ad azione immunologica, qualora si accerti che:

a) la somministrazione del prodotto in questione agli animali interferisce con l'attuazione di un programma nazionale volto a diagnosticare, controllare o eradicare malattie animali, ovvero può creare difficoltà nella certificazione dell'assenza di contaminazione degli animali vivi o degli alimenti o di altri prodotti ottenuti dagli animali trattati;

b) la malattia per la quale il prodotto dovrebbe conferire l'immunità risulta sostanzialmente assente dal territorio preso in considerazione.

2. In applicazione del comma 1, il Ministero della salute può rifiutare il rilascio di una AIC richiesta secondo le procedure di cui agli articoli 36, 37 e 38.

Art. 107.

Divieto di pubblicità

1. È vietata la pubblicità al pubblico dei medicinali veterinari che:

a) sono dispensati soltanto dietro presentazione di ricetta medico-veterinaria;

b) contengono sostanze psicotrope o stupefacenti.

Capo II

SANZIONI

Art. 108.

Sanzioni

1. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque immette in commercio medicinali veterinari senza l'autorizzazione prevista dall'articolo 5, comma 1, è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 10.329,00 a euro 61.974,00.

2. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque, violando la disposizione dell'articolo 9, comma 1, somministra agli animali medicinali veterinari non autorizzati è soggetto alla sanzione di cui al comma 1. È soggetto al pagamento della medesima sanzione il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari che viola le disposizioni dell'articolo 31, commi 1 e 4.

3. Salvo che il fatto costituisca reato, il richiedente un'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari che viola le disposizioni dell'articolo 35, commi 1 e 2 è soggetto al pagamento della sanzione di cui al comma 1.

4. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque fabbrica medicinali veterinari senza l'autorizzazione prevista dall'articolo 46, commi 1 e 2, è soggetto al pagamento della sanzione di cui al comma 1. È soggetto al pagamento della medesima sanzione chiunque, non rispettando le condizioni previste dall'articolo 69, commi 1, 2 e 4, somministra agli animali o detiene, cede o commercializza sostanze farmacologicamente attive.

5. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque distribuisce all'ingrosso medicinali veterinari o detiene o distribuisce all'ingrosso materie prime farmacologicamente attive senza le autorizzazioni previste dagli articoli 66, comma 1, e 69, comma 2, è soggetto al pagamento della sanzione di cui al comma 1.

6. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque vende al dettaglio medicinali veterinari non rispettando le condizioni previste dall'articolo 70, commi 1 e 2, è soggetto al pagamento della sanzione prevista al comma 1.

7. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque viola il divieto di distribuzione di medicinali nei casi previsti dall'articolo 104, comma 1, è soggetto al pagamento della sanzione di cui al comma 1.

8. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque non osserva i provvedimenti di modifica, di sospensione e di revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio adottati a norma del presento decreto è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 15.493,00 a euro 92.962,00.

9. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque non osserva le prescrizioni imposte con le autorizzazioni rilasciate a norma del presente decreto è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 2.582,00 a euro 15.493,00.

10. Salvo che il fatto costituisca reato, il fabbricante o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che viola il divieto di pubblicità dei medicinali veterinari indicati all'articolo 107, comma 1, lettere *a)* e *b)*, è soggetto al pagamento della sanzione amministrativa pecuniaria di cui al comma 9.

11. Salvo che il fatto costituisca reato, il veterinario che non osserva le disposizioni degli articoli 10 e 11 è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 1.549,00 a euro 9.296,00. È soggetto alla medesima sanzione chiunque fornisce medicinali veterinari senza la prescrizione prevista dall'articolo 76, commi 1 e 2.

12. Salvo che il fatto costituisca reato, il fabbricante di medicinali veterinari che non osserva gli obblighi imposti dall'articolo 52, comma 1, lettere *a)* e *f)*, e dall'articolo 54, comma 1, è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 5.164,00 a euro 30.987,00. È soggetta al pagamento della medesima sanzione la persona qualificata di cui all'articolo 54 che non rispetta gli obblighi di vigilanza cui è tenuto a norma dell'articolo 55, comma 1, lettere *a)* e *b)*.

13. Salvo che il fatto costituisca reato, il veterinario o il farmacista o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o la persona di cui deve disporre il titolare medesimo o chiunque altro vi è tenuto che non rispetta gli obblighi di comunicazione e di segnalazione previsti dagli articoli 91 e 96, è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 2.600,00 a euro 15.500,00.

14. Salvo che il fatto costituisca reato, il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio che viola gli obblighi di informazione e di comunicazione previsti dall'articolo 32, commi 1 e 2, è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 5.164,00 a euro 30.987,00.

15. Salvo che il fatto costituisca reato, il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario che viola le prescrizioni imposte dalle disposizioni in materia di etichettatura e foglietto illustrativo stabilite dagli articoli 58, 59, 60 e 61 è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 2.582,00 a euro 15.493,00. È soggetto alla medesima sanzione il titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale veterinario omeopatico che non osserva le prescrizioni imposte dalle disposizioni in materia di etichettatura dei medicinali omeopatici stabilite dall'articolo 64.

16. Salvo che il fatto costituisca reato, il fabbricante di medicinali veterinari che non osserva le disposizioni previste dall'articolo 52, comma 1, lettera *g)*, numeri 1), 2), 3) e 4), è soggetto al pagamento di una sanzione amministrativa pecuniaria da euro 2.065,00 a euro 12.394,00. È soggetta al pagamento della medesima sanzione la persona qualificata di cui all'articolo 54 che non osserva l'obbligo imposto dall'articolo 55, comma 4.

17. Salvo che il fatto costituisca reato, è soggetto al pagamento della sanzione di cui al comma 13 il fabbricante o il distributore autorizzato che non osserva l'obbligo di registrazione previsto dall'articolo 69, comma 5. È soggetto al pagamento della medesima sanzione il titolare dell'autorizzazione alla vendita diretta che non osserva le prescrizioni imposte dall'articolo 71, il proprietario o il responsabile di animali destinati alla produzione di alimenti che non osserva le disposizioni dell'articolo 79, il titolare degli impianti di cui all'articolo 65 e il veterinario responsabile che non osservano gli obblighi di tenuta del registro stabiliti dall'articolo 80 e dagli articoli 81 e 82.

18. Salvo che il fatto costituisca reato, chiunque violando il divieto stabilito dall'articolo 116, comma 1, destina al consumo umano prodotti alimentari provenienti da animali sottoposti alla sperimentazione di medicinali senza la prescritta autorizzazione è soggetto alla sanzione amministrativa pecuniaria di cui al comma 1.

Capo III

DISPOSIZIONI FINANZIARIE

Art. 109.

Spese relative all'attività ispettiva

1. Le spese relative alle attività ispettive del Ministero della salute, sia antecedenti sia successive al rilascio delle autorizzazioni, sono a carico dei titolari delle aziende e degli stabilimenti interessati.

2. Tali spese sono calcolate in base alle disposizioni sul rimborso delle spese di viaggio previste per il personale statale, nonché sul compenso di cui al successivo comma 4.

3. Le somme erogate per l'effettuazione delle attività ispettive di cui al comma 1, affluenti al capitolo di entrata n. 2230, articolo 2 stato di previsione delle entrate, sono riassegnate ad apposito capitolo dello stato di previsione del Ministero della salute. Tali risorse sono utilizzate per il rimborso delle opere conseguenti tali attività.

4. Il Ministero della salute, per effettuare le ispezioni ed i controlli previsti dal presente decreto, si avvale oltre che degli ispettori per le buone prassi di fabbricazione individuati con decreto dirigenziale anche di personale dell'Istituto superiore di sanità.

Art. 110.

Tariffe

1. Per l'esame delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio e per le domande di modifica e di rinnovo delle autorizzazioni rilasciate ai sensi del presente decreto sono dovute al Ministero della salute tariffe di importo pari ad un decimo degli importi stabiliti dall'articolo 5 del regolamento (CE) n. 297/1995 del Consiglio, e successivi aggiornamenti. L'importo delle tariffe deve in ogni caso coprire il costo del servizio. L'attestazione del versamento deve essere allegata alla domanda.

2. Il Ministro della salute, nel proprio decreto tariffe, di cui all'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407, ove necessario, ridetermina le tariffe in vigore o introduce le nuove tariffe dovute per le attività di cui al comma 7, diverse da quelle previste al comma 1.

3. Le somme derivanti dalle tariffe di cui al comma 1 vengono acquisite al capo XX, capitolo 3629, dello stato di previsione dell'entrata e assoggettate allo stesso regime delle tariffe di cui all'articolo 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407.

4. In attuazione del regolamento (CE) n. 726/2004, il Ministero della salute stipula contratti di collaborazione con l'Agenzia per la valutazione di medicinali soggetti a procedura di autorizzazione comunitaria.

5. Le somme erogate dall'Agenzia a favore del Ministero della salute relative alle prestazioni, previste dai contratti di cui al comma 4, affluiscono al capo XX, capitolo 3629, dello stato di previsione dell'entrata.

6. Gli importi di cui al comma 5 sono riassegnati ad apposito capitolo dello stato di previsione del Ministero della salute. Il relativo stanziamento di bilancio è utilizzato per far fronte alle spese di missione in Italia ed all'estero degli esperti italiani e stranieri che operano nel quadro delle attività previste nei contratti di cui al comma 4, nonché ai compensi per prestazioni professionali rese sulla base di specifici accordi.

7. Gli oneri derivanti dall'espletamento delle attività relative al rilascio delle autorizzazioni previste dal presente decreto, alle modifiche ed al rinnovo delle stesse, nonché quelli derivanti dalle attività ispettive sia antecedenti che successive al loro rilascio, comprese quelle derivanti da esami e controlli svolti da laboratori nei casi previsti dalle norme del presente decreto, sono a carico dei soggetti nei cui confronti viene svolta l'attività, con le modalità stabilite dai commi 1, 2 e 3. Le regioni e le province autonome, nonché le ASL provvedono all'attuazione degli adempimenti di competenza con spese a carico dei richiedenti, secondo tariffe e modalità da determinarsi con proprie disposizioni, sulla base del costo effettivo del servizio.

8. Le attività previste dal presente decreto vengono espletate dalle amministrazioni competenti a decorrere dalla data di entrata in vigore dei provvedimenti attuativi previsti dal presente articolo.

9. Il Ministro dell'economia e delle finanze è autorizzato ad apportare, con propri decreti, le occorrenti variazioni di bilancio.

TITOLO IX

DISPOSIZIONI GENERALI

Art. 111.

Validità dell'ispezione nel territorio dell'Unione europea

1. Il Ministero della salute comunica, senza ritardo alle Autorità di un altro Stato membro che ne abbia fatto richiesta motivata, le relazioni previste dall'articolo 100, comma 6.

2. Le conclusioni raggiunte in seguito alle ispezioni di cui all'articolo 100, commi 1, 2, 3 e 4, effettuate dagli ispettori dello Stato membro interessato valgono per tutta la Comunità.

3. In circostanze eccezionali, quando per validi motivi di salute pubblica o veterinaria il Ministero della salute non ritiene di poter accettare le conclusioni di cui ad una ispezione effettuata in altro Stato membro, ne informa immediatamente la Commissione e l'Agenzia.

Art. 112.

Comunicazioni adottate a norma degli articoli 103 e 104

1. Il Ministero della salute comunica, senza ritardo, all'Agenzia i provvedimenti adottati a norma degli articoli 103 e 104, fatta eccezione per i provvedimenti di mera sospensione.

2. Il titolare dell'AIC notifica immediatamente agli Stati membri interessati qualunque suo intervento volto a sospendere l'immissione in commercio di un medicinale veterinario o a ritirarlo dal commercio, nonché i motivi di tale intervento qualora questo riguardi l'efficacia del medicinale veterinario o la protezione della sanità pubblica. Il Ministero della salute provvede a che queste informazioni siano portate, senza ritardo, a conoscenza dell'Agenzia.

3. Il Ministero della salute assicura che siano trasmesse, senza ritardo, alle organizzazioni internazionali competenti in materia, e all'Agenzia, informazioni adeguate circa le iniziative di cui ai commi 1 e 2 che possano incidere sulla tutela sanitaria di Paesi terzi.

Art. 113.

Comunicazioni sui medicinali veterinari omeopatici

1. Il Ministero della salute comunica alle competenti autorità degli altri Stati membri ogni informazione necessaria a garantire la qualità e l'innocuità dei medicinali omeopatici veterinari fabbricati ed immessi in commercio.

Art. 114.

Certificati attestanti l'autorizzazione alla fabbricazione

1. Il Ministero della salute, su richiesta di un fabbricante, di un esportatore o delle autorità di un Paese terzo importatore, certifica che un fabbricante di medicinali veterinari possiede l'autorizzazione alla fabbricazione. Il Ministero della salute, nel rilasciare tali certificati, rispetta le seguenti condizioni:

a) tiene conto delle disposizioni amministrative vigenti, in materia di certificati, dell'Organizzazione mondiale della sanità;

b) fornisce, nel caso di medicinali veterinari autorizzati e destinati all'esportazione, il riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato in conformità all'articolo 18 ovvero, in sua assenza, un documento equivalente.

2. Il fabbricante che non è in possesso di un'AIC fornisce al Ministero della salute, ai fini del rilascio del certificato di cui al comma 1, una dichiarazione che illustra i motivi per cui non è in possesso di tale autorizzazione.

Art. 115.

Decisioni del Ministero della salute

1. Le decisioni del Ministero della salute, adottate a norma del presente decreto, sono congruamente motivate e notificate all'interessato ed indicano i mezzi di ricorso previsti dalla legislazione vigente ed i termini di presentazione.

2. Le decisioni relative al rilascio o alla revoca di un'AIC sono rese accessibili al pubblico mediante pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Art. 116.

Limitazioni all'utilizzo di prodotti alimentari provenienti da animali sottoposti a sperimentazione

1. È vietato destinare al consumo umano i prodotti alimentari provenienti da animali sottoposti alla sperimentazione di medicinali. Tuttavia il Ministero della salute può consentire il commercio di tali prodotti alimentari se, nell'autorizzazione alla sperimentazione ha provveduto a fissare un appropriato tempo di attesa. I tempi di attesa minimi devono essere almeno quelli di cui all'articolo 11, comma 2, con l'eventuale aggiunta di un fattore di sicurezza per tener conto delle caratteristiche della sostanza in prova, ovvero, devono comunque garantire che il limite massimo dei residui non sia superato nei prodotti alimentari.

2. Il Ministero della salute, nel determinare il tempo di attesa di cui al comma 1, prevede un tempo non inferiore a quello di cui all'articolo 11, comma 2, con

l'eventuale aggiunta di un periodo maggiore, a fini di sicurezza, che tenga conto delle caratteristiche del medicinale in sperimentazione. In ogni caso, deve essere garantito che in tali prodotti alimentari non sia superato il limite massimo dei residui determinati in sede comunitaria.

Titolo X
DISPOSIZIONI FINALI

Art. 117.
Sistemi di raccolta di medicinali inutilizzati o scaduti

1. Con decreto del Ministero della salute, di concerto con il Ministero dell'ambiente e tutela del territorio e con il Ministero delle attività produttive, previo parere della Conferenza permanente per i rapporti fra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono stabiliti idonei sistemi di raccolta e di smaltimento per i medicinali inutilizzati o scaduti. Tali sistemi possono basarsi anche su accordi, a livello nazionale o territoriale, fra le parti interessate alla raccolta.

Art. 118.
Modello di ricetta medico veterinaria

1. Il modello di ricetta medico veterinaria ed i casi in cui tale modello è obbligatorio, sono stabiliti nell'allegato III. Tale allegato può essere modificato con successivi decreti del Ministro della salute da pubblicarsi nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, per assicurarne la compatibilità con successive norme di diritto comunitario a norma dell'articolo 13 della legge 4 febbraio 2005, n. 11.

Art. 119.
Periodo di protezione

1. I periodi di protezione di cui all'articolo 13 non si applicano ai medicinali di riferimento per i quali una domanda di AIC è stata presentata anteriormente alla data di entrata in vigore del presente decreto.

Art. 120.
Abrogazioni

1. Dalla di entrata in vigore del presente decreto, sono abrogati:

a) il decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, e successive modificazioni;

b) il decreto del Ministero della sanità 16 maggio 2001, n. 306;

c) il decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 47;

d) il decreto legislativo 4 febbraio 1993, n. 66, e successive modificazioni;

e) il decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 110.

2. Restano ferme le norme in vigore che disciplinano le buone prassi di fabbricazione dei medicinali veterinari, adottate a norma dell'articolo 11, comma 3, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, nonché le norme in vigore che disciplinano la produzione e l'impiego dei medicinali veterinari ad azione immunologica, adottate a norma dell'articolo 4 del decreto legislativo 4 febbraio 1993, n. 66. Le predette normative possono essere modificate con successivi decreti del Ministro della salute.

Art. 121.
Clausola di cedevolezza

1. In relazione a quanto disposto dall'articolo 117, quinto comma della Costituzione e dagli articoli 16, comma 3, e 11, comma 8, della legge 4 febbraio 2005, n. 11, le disposizioni contenute negli articoli 66, 70 e 87 si applicano nel territorio delle regioni e delle province autonome nelle quali non sia ancora in vigore la propria normativa di attuazione e perdono comunque efficacia dalla data di entrata in vigore della normativa di attuazione della direttiva 2004/28/CE, e successive modificazioni, da esse adottate nel rispetto dei vincoli derivanti dall'ordinamento comunitario e dei principi fondamentali desumibili dal presente decreto.

Il presente decreto, munito del sigillo dello Stato, sarà inserito nella Raccolta ufficiale degli atti normativi della Repubblica italiana. È fatto obbligo a chiunque spetti di osservarlo e di farlo osservare.

Dato a Roma, addì 6 aprile 2006

CIAMPI

Berlusconi, *Presidente del Consiglio dei Ministri*

La Malfa, *Ministro per le politiche comunitarie*

Berlusconi, *Ministro della salute* (ad interim)

Fini, *Ministro degli affari esteri*

Castelli, *Ministro della giustizia*

Scajola, *Ministro delle attività produttive*

Tremonti, *Ministro dell'economia e delle finanze*

Moratti, *Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca*

La Loggia, *Ministro per gli affari regionali*

Visto, *il Guardasigilli:* Castelli

ALLEGATO I

NORME E PROTOCOLLI ANALITICI, D'INNOCUITÀ, PRECLINICI E CLINICI IN MATERIA DI PROVE EFFETTUATE SUI MEDICINALI VETERINARI

INTRODUZIONE

Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio in virtù degli articoli 12, 13, e 14 devono essere presentati in conformità delle disposizioni del presente allegato, secondo i criteri orientativi esposti nell'«Avviso ai richiedenti per l'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari negli Stati membri della Comunità europea», pubblicato dalla Commissione nella raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea", volume V: Medicinali per uso veterinario.

Nella preparazione del fascicolo di domanda, i richiedenti devono tener conto degli orientamenti/linee guida scientifici in materia di qualità, sicurezza ed efficacia dei medicinali per uso veterinario, adottati dal comitato per le specialità medicinali veterinarie (CVMP:Committee for Veterinari Medicinal Products) e pubblicati dall'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (EMEA: European Medicines Agency) e degli altri orientamenti/linee guida in campo farmaceutico stabiliti dalla Comunità e pubblicati dalla Commissione nei diversi volumi della raccolta "La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea."

La domanda deve contenere tutte le informazioni necessarie ai fini della valutazione della specialità in questione, siano esse favorevoli o sfavorevoli al medicinale. In particolare, essa conterrà tutte le informazioni circa prove o sperimentazioni incomplete o abbandonate in merito a tale farmaco. Inoltre, dopo il rilascio dell'autorizzazione all'immissione sul mercato, è necessario presentare immediatamente all'autorità competente tutte le informazioni che non erano contenute nella domanda iniziale, riguardanti la valutazione del rapporto rischio/benefici.

Le prove sugli animali si svolgono secondo quanto stabilito dal decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative degli Stati membri relative alla protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici.

Le disposizioni del titolo I del presente allegato si riferiscono ai medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica.

Le disposizioni del titolo II del presente allegato si riferiscono ai medicinali veterinari ad azione immunologica.

TITOLO I

Requisiti dei medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica

PARTE 1

Sommario del fascicolo

A. DATI AMMINISTRATIVI

Il medicinale veterinario che forma oggetto della domanda deve essere identificato mediante la denominazione del medicinale, la denominazione della o delle sostanze attive, la concentrazione, la forma farmaceutica, il metodo e la via di somministrazione e la presentazione finale, compresa la confezione.

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti [fabbricante del prodotto finito, fabbricante (fabbricanti) della o delle sostanze attive], le sedi delle diverse fasi di fabbricazione ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.

Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed il titolo dei fascicoli di cui si compone la domanda ed indicare, se del caso, i campioni presentati.

Ai dati amministrativi deve essere allegato un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medicinale, ai sensi dell'articolo 46 (Autorizzazione alla fabbricazione) del presente decreto, unitamente all'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 18 (Riassunto delle caratteristiche del prodotto) del presente decreto approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

B. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 18 (Riassunto delle caratteristiche del prodotto) del presente decreto.

Egli presenta inoltre uno o più campioni o facsimili della confezione messa in vendita, compreso il foglietto illustrativo, ove questo sia previsto.

C. RELAZIONI DI ESPERTI

In conformità dell'articolo 12, comma 4, e dell'articolo 19, le relazioni degli esperti riguarderanno la documentazione analitica, la documentazione farmacotossicologica compresa l'analisi dei residui e la documentazione clinica.

La relazione dell'esperto deve consistere in una valutazione critica delle varie prove e/o sperimentazioni effettuate conformemente al presente decreto e deve riportare tutti i dati utili alla valutazione. L'esperto non deve limitarsi ad esporre brevemente i fatti, ma deve dichiarare se ritiene che il prodotto offra sufficienti garanzie per quanto riguarda la qualità, la sicurezza e l'efficacia.

Alla relazione dell'esperto deve essere allegato un breve profilo contenente tutti i dati più importanti, presentati ove possibile sotto forma di tabella o di grafico. La relazione dell'esperto e il profilo devono inoltre contenere precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.
Ogni relazione di esperto deve essere redatta da una persona che possieda le qualifiche e l'esperienza necessaria.
L'esperto deve apporre la data e la firma alla relazione ed allegarvi una breve descrizione della propria formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto ed il richiedente.

PARTE 2
Prove analitiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche) dei medicinali veterinari diversi da quelli ad azione immunologica
Tutti i procedimenti seguiti per le prove devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono corrispondere a procedimenti convalidati; occorre inoltre presentare i risultati degli studi di convalida.
Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti; il materiale speciale che potrebbe essere impiegato deve formare oggetto di una descrizione sufficiente, eventualmente corredata di grafico. La formula dei reattivi di laboratorio deve essere all'occorrenza integrata dall'indicazione del metodo di preparazione. Nel caso di procedimenti di prova già descritti nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale di uno Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento sufficientemente particolareggiato alla farmacopea in questione.

A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI
Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, in virtù dell'articolo 12, comma 3, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.
1. Composizione qualitativa
Per «composizione qualitativa» di tutti i componenti del medicinale s'intende la designazione o la descrizione:
della o delle sostanze attive;
del costituente o dei costituenti dell'eccipiente, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i coloranti, i conservanti, i coadiuvanti, gli stabilizzanti, gli ispessenti, gli emulsionanti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, ecc.;
dei costituenti del rivestimento del medicinale, destinati ad essere ingeriti o somministrati in altro modo agli animali, come capsule, capsule gelatinose, ecc.
Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica degli strumenti impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione del medicinale in questione e che sono forniti insieme al medicinale.
2. Per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 12, comma 3, lettera c), del presente decreto,:
per i prodotti elencati nella Farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella Farmacopea nazionale di uno Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, con riferimento alla farmacopea in questione;
per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta;
per i prodotti privi di denominazione comune internazionale e di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;
per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE del Consiglio, del 12 dicembre 1977, per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative alle sostanze che possono essere aggiunte ai medicinali ai fini della loro colorazione.

3. Composizione quantitativa

3.1. Per indicare la «composizione quantitativa» delle sostanze attive del medicinale si deve, secondo la forma farmaceutica, precisare per ogni sostanza attiva il peso o il numero di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume.
Le unità di attività biologica vanno utilizzate per le sostanze chimicamente non definibili. Nei casi in cui l'Organizzazione mondiale della sanità ha definito una unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima.
Laddove invece non è stata definita alcuna unità internazionale, le unità di attività biologica vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca dell'attività delle sostanze.
Ove possibile, l'attività biologica va espressa in unità di peso o di volume.
Tali indicazioni vanno integrate:
per i preparati iniettabili, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuto nel recipiente unitario, tenuto conto del volume da utilizzare, se del caso dopo ricostituzione;
per i medicinali che devono essere somministrati a gocce, con il peso o le unità di attività biologica di ogni sostanza attiva contenuta nel numero di gocce corrispondente ad un millilitro o ad un grammo di preparato;

per gli sciroppi, le emulsioni, i granulati e le altre forme farmaceutiche che devono essere somministrate in misure determinate, con il peso o le unità di attività biologica di ciascuna sostanza attiva per unità di misura.

3.2. Le sostanze attive allo stato di composti o di derivati sono designate quantitativamente mediante il loro peso globale e, qualora ciò sia necessario o importante, mediante il peso della frazione o delle frazioni attive della molecola.
3.3. Nel caso di medicinali contenenti una sostanza attiva che forma oggetto di prima domanda di autorizzazione di immissione sul mercato in uno Stato membro, la quantità di una sostanza attiva formata da un sale o da un idrato deve essere sempre espressa in peso della sostanza attiva presente nella molecola. Successivamente, la composizione quantitativa di tutti i medicinali autorizzati negli Stati membri sarà espressa nello stesso modo per la stessa sostanza attiva.

4. Sviluppo dei medicinali
Si deve fornire una spiegazione per quanto riguarda la scelta della composizione, dei costituenti e del recipiente e per quanto riguarda la funzione prevista per gli eccipienti nel prodotto finito. Tale spiegazione va corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore.

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE
La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera d), del presente decreto, deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.
A tal fine essa deve contenere almeno:
un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione, che consenta di valutare se i procedimenti impiegati per realizzare la forma farmaceutica possano aver dato luogo ad alterazioni dei componenti;
in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità del prodotto finito;
la formula effettiva di fabbricazione, con l'indicazione quantitativa di tutte le sostanze impiegate, mentre le quantità degli eccipienti potranno essere indicate in modo approssimativo nella misura in cui la forma farmaceutica lo esiga;
sarà fatta menzione delle sostanze che scompaiono nel corso della fabbricazione; deve essere indicato e giustificato l'eventuale sovradosaggio compensatore;
l'indicazione degli stadi della fabbricazione durante i quali sono effettuati i prelievi di campioni al fine di svolgere prove in corso di fabbricazione, qualora queste ultime appaiano necessarie, sulla base degli altri elementi della documentazione, per il controllo di qualità del prodotto finito;
studi sperimentali per dimostrare la validità del processo di produzione nei casi in cui il metodo di produzione utilizzato non sia normalizzato o risulti determinante ai fini del prodotto;
nel caso di prodotti sterili, l'indicazione del processo di sterilizzazione e/o delle procedure asettiche utilizzate.

C. CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME

1. Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti dei medicinali nonché, se necessario, il recipiente, quali sono menzionati alla sezione A, punto 1.
Nel caso di:
una sostanza attiva che non è descritta nella Farmacopea europea né nella Farmacopea nazionale né in quella di un altro Stato membro,
oppure
una sostanza attiva descritta nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o nella farmacopea di un altro Stato membro fabbricato con un procedimento che può lasciare impurità non precisate nella monografia della farmacopea in questione, per le quali la monografia non può garantire un controllo adeguato della qualità, fabbricato da una persona diversa dal richiedente, quest'ultimo può stabilire che la descrizione particolareggiata del metodo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e della procedura di convalida siano sottoposti direttamente dal fabbricante del principio attivo alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per il medicinale in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Occorre sottoporre alle autorità competenti tutti i documenti e le specifiche riguardanti la domanda di modifica.
Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, comma 2, del presente decreto, comprendono i risultati delle prove, incluse le prove sui lotti, in particolare per le sostanze attive, in merito al controllo di qualità di tutti i componenti impiegati. Tali informazioni e documenti sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1.1. Materie prime iscritte nelle farmacopee
L'osservanza delle monografie della Farmacopea europea è obbligatoria per tutti i prodotti che vi figurano.
Per gli altri prodotti, ogni Stato membro può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul proprio territorio, il rispetto della Farmacopea nazionale.

La conformità dei componenti alle prescrizioni della Farmacopea europea o della Farmacopea nazionale o della farmacopea di un altro Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 12, paragrafo 3, lettera i) del presente decreto. In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.
Tuttavia, qualora una materia prima iscritta nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o nella Farmacopea di uno degli altri Stati membri sia stata preparata con un metodo che può lasciare impurità non controllate nella monografia di detta farmacopea, queste impurità devono essere segnalate con l'indicazione del limite massimo ammissibile e deve essere descritto un metodo adeguato di ricerca.
Le sostanze coloranti debbono soddisfare i requisiti fissati dalla direttiva 78/25/CEE.
Le prove correnti da eseguire su ciascuna partita di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea, occorre attestare che le materie prime soddisfano le esigenze di qualità di tale farmacopea.
Qualora la specificazione di una monografia della Farmacopea europea o della Farmacopea nazionale di uno Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, il Ministero della salute può esigere più adeguate specificazioni dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
Il Ministero della salute informa la Commissione o le autorità competenti degli altri stati membri della insufficiente specificazione della monografia in questione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale deve fornire alle autorità competenti della farmacopea in questione tutte le informazioni riguardanti le insufficienze rilevate e le specifiche aggiunte e ne da comunicazione al Ministero della salute.
Qualora una materia prima non sia descritta né in Farmacopea europea né in una delle farmacopee degli stati membri, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un paese terzo. In questo caso il richiedente presenta copia della monografia corredata, se del caso, della convalida delle procedure utilizzate nella monografia ed eventualmente della traduzione.

1.2. Materie prime non iscritte in una farmacopea
I componenti che non sono elencati in alcuna farmacopea devono formare oggetto di una monografia comprendente i seguenti punti:
a) la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati alla sezione A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;
b) la definizione della sostanza redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea europea deve essere corredata di tutti i dati esplicativi necessari e specialmente di quelli relativi alla struttura molecolare qualora risulti opportuno; deve essere inoltre corredata di un'adeguata descrizione del procedimento di sintesi. Nel caso di prodotti che possono venire descritti soltanto riferendosi al loro metodo di fabbricazione, la descrizione deve contenere particolari sufficienti a caratterizzare una sostanza avente composizione ed effetti costanti;
c) i mezzi di identificazione possono essere suddivisi in tecniche complete, quali sono state applicate in occasione della messa a punto del prodotto, e in prove che devono essere effettuate usualmente;
d) le prove di purezza devono essere descritte in funzione del complesso delle impurità prevedibili, in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se necessario, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità del medicinale o perturbare i risultati analitici;
e) per quanto riguarda i prodotti complessi di origine vegetale o animale, si deve distinguere il caso in cui azioni farmacologiche multiple esigono un controllo chimico, fisico o biologico dei principali componenti dal caso di prodotti contenenti uno o più gruppi di principi di attività analoga, per i quali si può ammettere un metodo globale di dosaggio;
f) qualora vengano utilizzate sostanze di origine animale o umana, vanno descritti i metodi utilizzati per garantire l'assenza di agenti potenzialmente patogeni;
g) devono essere indicate le eventuali precauzioni speciali di conservazione e, se necessario, il periodo massimo di conservazione prima di procedere ad una nuova analisi.

1.3. Caratteristiche fisico-chimiche in grado di modificare la biodisponibilità
Le seguenti informazioni, riguardanti sostanze attive iscritte o meno nelle farmacopee, vengono fornite come elementi della descrizione generale delle sostanze attive, ove condizionino la biodisponibilità del medicinale:
forma cristallina e coefficienti di solubilità;
dimensioni delle particelle, eventualmente previa polverizzazione;
stato di solvatazione;
coefficiente di separazione olio/acqua.
I primi tre dati non riguardano le sostanze usate esclusivamente in soluzione.

2. Qualora nella produzione dei medicinali veterinari intervengano materiali sorgente quali microrganismi, tessuti di origine vegetale o umana, cellule o liquidi (compreso il sangue) di origine umana o animale e costruzioni cellulari biotecnologiche, l'origine e l'anamnesi delle materie prime è descritta e documentata.
La descrizione delle materie prime comprende il metodo di fabbricazione, i procedimenti di purificazione/in attivazione con la relativa convalida e tutti i metodi di controllo in fase di fabbricazione destinati a garantire la qualità, la sicurezza e la corrispondenza tra lotti del prodotto finito.

2.1. In caso di utilizzazione di banche di cellule occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non si sono modificate nel corso dei passaggi effettuati in fase di produzione e successivamente.

2.2. È necessario effettuare delle prove per accertarsi dell'assenza di agenti avventizi per materie prime quali semenza, banche di cellule, siero e altre materie di origine biologica e, se possibile, i materiali sorgente dai quali sono stati derivati.
Se la presenza accidentale di agenti potenzialmente patogeni è inevitabile, le materie prime possono essere utilizzate soltanto se la lavorazione successiva garantisce l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti. L'eliminazione va convalidata.

D. PROVVEDIMENTI SPECIFICI A FINI DI PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE DELLE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI DI ORIGINE ANIMALE
Il richiedente deve dimostrare che il medicinale veterinario è fabbricato conformemente alle ed ai loro aggiornamenti per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite i medicinali veterinari, dell'agente che causa l'encefalopatia spongiforme animale, pubblicate dalla Commissione al volume 7 della raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea».

E. CONTROLLI SUI PRODOTTI INTERMEDI DELLA FABBRICAZIONE
Le informazioni e documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, comma 2, del presente decreto, comprendono in particolare quelli che si riferiscono ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi della fabbricazione allo scopo di accertare la costanza delle caratteristiche tecnologiche e la regolarità della fabbricazione.
Tali prove sono indispensabili per consentire il controllo della conformità del medicinale alla formula quando il richiedente ha presentato, in via eccezionale, un metodo di prova analitica del prodotto finito che non comporta il dosaggio delle sostanze attive (o dei componenti dell'eccipiente che debbono possedere gli stessi requisiti fissati per le sostanze attive).
Ciò vale anche nel caso in cui i controlli effettuati nel corso della fabbricazione condizionano il controllo di qualità del prodotto finito, soprattutto se il medicinale è essenzialmente definito dal suo processo di fabbricazione.

F. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

1. Ai fini del controllo del prodotto finito, il lotto di un medicinale finito è l'insieme delle unità di una forma farmaceutica che provengono da una stessa quantità iniziale e che sono state sottoposte alla stessa serie di operazioni di fabbricazione e/o di sterilizzazione o, nel caso di un processo di produzione continuo, l'insieme delle unità fabbricate in un periodo di tempo determinato.
La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni lotto di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti di rilascio.
Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione a norma dell'articolo 12, comma 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, comma 2, del presente decreto, comprendono informazioni che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito al momento del rilascio. Essi sono forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.
Le disposizioni delle monografie generali della Farmacopea europea o, in mancanza, della Farmacopea nazionale o di quella di un altro Stato membro, si applicano a tutti i prodotti in essa contenuti.
Se per le prove sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nella Farmacopea europea o, in mancanza, nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica.

1.1. Caratteristiche generali del prodotto finito
Alcuni controlli delle caratteristiche generali devono figurare obbligatoriamente tra le prove del prodotto finito. Tali controlli riguardano, ogni qualvolta sia necessario, la determinazione dei pesi medi e degli scarti massimi, le prove meccaniche, fisiche o microbiologiche, le proprietà organolettiche, le proprietà fisiche quali densità, pH, indice di rifrazione, ecc. Per ognuno di tali caratteri il richiedente deve definire, in ciascun caso, le norme ed i limiti di tolleranza.
Le condizioni degli esperimenti, le strutture e le apparecchiature impiegate nonché le norme sono descritte con precisione qualora non figurino nella Farmacopea europea o in quella nazionale o in quella degli altri Stati membri; lo stesso vale nel caso in cui non sono applicabili i metodi previsti dalle suddette farmacopee.
Le forme farmaceutiche solide da somministrare per via orale sono sottoposte a studi in vitro sulla velocità di liberazione e di dissoluzione della o delle sostanze attive; queste analisi sono effettuate anche nel caso di somministrazione per altra via, se il Ministero della salute lo ritiene necessario.

1.2. Identificazione e dosaggio della o delle sostanze attive

L'identificazione e il dosaggio della o delle sostanze attive devono essere eseguiti su un campione rappresentativo del lotto di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose analizzate separatamente.
Salvo debita giustificazione, gli scarti massimi tollerabili in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito non possono superare il ± 5 % al momento della fabbricazione.
In base alle prove di stabilità, il fabbricante deve proporre e giustificare i limiti di tolleranza massima in tenore di sostanza attiva nel prodotto finito, per tutto il periodo di validità proposto.
In alcuni casi eccezionali riguardanti miscugli particolarmente complessi nei quali, ai fini del dosaggio delle sostanze attive, numerose o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni partita di fabbricazione, si tollera che una o più sostanze attive non siano dosate nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati su prodotti intermedi della fabbricazione. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Tale tecnica semplificata deve essere integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle autorità competenti di far verificare la conformità alla formula del medicinale posto in commercio.
Se i metodi fisico-chimici sono insufficienti per informare sulla qualità del prodotto, è obbligatoria una titolazione biologica in vivo o in vitro. Se possibile, tale prova deve comprendere materiali di riferimento e analisi statistiche che consentano di calcolare i limiti di tolleranza. Nel caso in cui le prove non possano essere eseguite sul prodotto finito, la titolazione può essere effettuata in una fase intermedia della fabbricazione, quanto più vicina possibile al termine del processo di fabbricazione.
Qualora dalle indicazioni fornite alla sezione B risulti un notevole eccesso di dosaggio della sostanza attiva per la fabbricazione del medicinale, la descrizione dei metodi di controllo del prodotto finito deve comprendere, all'occorrenza, l'analisi chimica ovvero tossicofarmacologica dell'alterazione subita da tale sostanza, con eventuale caratterizzazione e/o dosaggio dei prodotti di degradazione.

1.3. Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente

Nella misura in cui ciò sia necessario, i componenti dell'eccipiente debbono essere oggetto almeno di prove di identificazione.
La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare che essi siano compresi nell'elenco allegato alla direttiva 78/25/CEE.
Sono obbligatorie una prova per verificare il limite massimo e minimo per gli agenti conservanti e una prova per verificare il limite massimo per qualsiasi altro componente dell'eccipiente in grado di agire sfavorevolmente sulle funzioni organiche; è obbligatoria una prova limite superiore e inferiore per l'eccipiente qualora quest'ultimo sia suscettibile di agire sulla biodisponibilità di una sostanza attiva, a meno che la biodisponibilità non sia garantita da altre prove appropriate.

1.4. Prove di innocuità

Indipendentemente dalle prove tossicofarmacologiche i cui risultati sono presentati unitamente alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio, nel fascicolo analitico devono figurare i controlli di innocuità relativi a sterilità, endotossine batteriche, pirogenicità e tolleranza locale sull'animale, in tutti i casi in cui detti controlli devono essere effettuati sistematicamente per verificare la qualità del prodotto.

G. PROVE DI STABILITÀ

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere f) e i), del presente decreto, devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.
Il richiedente deve descrivere le ricerche che hanno permesso di determinare il periodo di validità, le condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche proposte per la scadenza della validità.
Nel caso delle premiscele per alimenti medicamentosi, occorre anche fornire, se necessario, indicazioni sul periodo di validità degli alimenti medicamentosi ottenuti da tali premiscele, conformemente alle prescrizioni per l'uso.
Se il prodotto finito deve essere ricostituito prima di essere somministrato, è necessario specificare il periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito, insieme con i relativi dati di stabilità.
In caso di flaconi multidosi è necessario fornire dati di stabilità onde giustificare il periodo di validità del flacone in seguito al prelievo della prima dose.
Allorché un prodotto finito può dar luogo a prodotti di degradazione, il richiedente ha il dovere di segnalarli e di fornire i metodi di caratterizzazione e di prova.
Le conclusioni devono comprendere i risultati dell'analisi che giustificano la durata di validità proposta alle condizioni di conservazione raccomandate e le specifiche del prodotto finito alla scadenza della durata di validità, ferme restando le condizioni di conservazione raccomandate.
Occorre specificare il livello massimo accettabile per i prodotti di degradazione alla scadenza del periodo di validità.
È necessario presentare uno studio sull'interazione tra medicinale e recipiente in tutti i casi in cui si può prevedere il rischio di tale interazione e specialmente quando si tratta di preparati da iniettare o di aerosol ad uso interno.

PARTE 3

Prove di innocuità e studio dei residui

Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera j), e dell'articolo 13, comma 2, del presente decreto, devono essere forniti in conformità delle prescrizioni seguenti.

Gli Stati membri vigilano affinché le prove siano eseguite conformemente ai principi di buona pratica di laboratorio stabiliti nella direttiva 1999/11/CE della Commissione che "adegua al progresso tecnico i principi di buona pratica di laboratorio di cui alla direttiva 87/18/CEE del Consiglio", nella direttiva 1999/12/CE della Commissione che "adegua al progresso tecnico per la seconda volta l'allegato della direttiva 88/320/CE del Consiglio", nel decreto legislativo 27 gennaio 1992, n.120, e successive integrazioni (decreto Ministro della sanità 5 agosto 1999 , disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio, aggiornamento allegati II e III del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n.120).

A. PROVE DI INNOCUITÀ

Capitolo I

Esecuzione delle prove

1. Introduzione

Le prove di innocuità devono mettere in evidenza:

1) la potenziale tossicità del medicinale e tutti gli effetti dannosi o indesiderabili che possono verificarsi alle condizioni di impiego previste per gli animali, effetti che devono essere valutati in funzione della gravità dello stato patologico;

2) gli eventuali effetti dannosi per l'uomo dei residui del medicinale veterinario presenti nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati e gli inconvenienti che tali residui possono creare per la trasformazione industriale dei prodotti alimentari;

3) gli eventuali pericoli che l'esposizione al medicinale comporta per l'uomo, per esempio durante la somministrazione del prodotto all'animale;

4) i potenziali pericoli che l'impiego del medicinale comporta per l'ambiente.

Tutti i risultati devono essere attendibili ed idonei ad essere generalizzati. A tale scopo, sempre che ciò sia opportuno, saranno applicati procedimenti matematici e statistici tanto nell'elaborazione dei metodi sperimentali, quanto nella valutazione dei risultati. Inoltre è necessario che al clinico vengano fornite informazioni circa la possibilità di usare il prodotto in terapia e circa i rischi connessi con il suo impiego.

Nel caso in cui i residui sono rappresentati dai metaboliti del composto originario, è necessario analizzare questi ultimi.

Un eccipiente che sia usato per la prima volta in campo farmaceutico deve essere trattato come una sostanza attiva.

2. Farmacologia

Gli studi farmacologici sono estremamente importanti per capire i processi attraverso i quali il medicinale produce il suo effetto terapeutico; da questo punto di vista tali studi eseguiti sulle specie animali da laboratorio e sulle specie animali cui è destinato il farmaco, devono essere trattati nella parte 4.

Essi servono però anche a capire i fenomeni tossicologici. Inoltre, se un medicinale produce effetti farmacologici in assenza di effetti tossici o a dosi inferiori a quelle richieste per provocare la tossicità, tali effetti farmacologici devono essere presi in considerazione nella valutazione dell'innocuità del prodotto.

Pertanto, la documentazione sulla sicurezza deve essere sempre preceduta dai dati relativi alle prove farmacologiche eseguite su animali da laboratorio e da tutte le osservazioni pertinenti effettuate durante le prove cliniche sull'animale di destinazione.

3. Tossicità

3.1. Tossicità per somministrazione unica

Le prove di tossicità per somministrazione unica servono a conoscere:

- i possibili effetti di un iperdosaggio nelle specie di destinazione;
- i possibili effetti della somministrazione accidentale all'uomo;
- le dosi da impiegare nelle prove di tossicità a dosi ripetute.

Tali studi dovrebbero evidenziare gli effetti della tossicità acuta della sostanza nonché il periodo di tempo necessario alla loro manifestazione e remissione.

Tali prove normalmente devono essere eseguite su due o più specie di mammiferi, una delle quali può essere sostituita, all'occorrenza, da una delle specie animali a cui è destinato il medicinale. In genere devono essere usate almeno due diverse vie di somministrazione, una delle quali identica o simile a quella proposta per l'animale di destinazione. Qualora sia prevista un'esposizione sostanziale dell'utilizzatore al medicinale, per esempio tramite inalazione o contatto dermico, è necessario studiare le vie di esposizione.

Al fine di ridurre il numero e le sofferenze degli animali trattati si sviluppano continuamente nuove norme per questo tipo di prove; saranno pertanto accettati gli studi svolti in conformità di tali nuove procedure, a condizione che siano adeguatamente convalidate, nonché gli studi svolti secondo orientamenti stabiliti e riconosciuti a livello internazionale.

3.2. Tossicità per somministrazioni ripetute

Le prove di tossicità per somministrazioni ripetute servono a mettere in evidenza le alterazioni funzionali e/o patologiche consecutive alla somministrazione ripetuta della sostanza attiva o dell'associazione di sostanze attive in esame ed a stabilire le condizioni della comparsa di tali alterazioni in funzione della posologia.

Nel caso di sostanze o medicinali da somministrare esclusivamente ad animali non destinati alla produzione di alimenti, è generalmente sufficiente condurre una prova di questo tipo su una sola specie di animali da laboratorio, prova che può essere sostituita da uno studio sugli animali ai quali verrà somministrato il medicinale. La frequenza e la via d'introduzione nonché la durata della prova dovrebbero essere scelte in funzione delle condizioni di uso clinico proposte. Lo sperimentatore deve fornire la giustificazione della durata della sperimentazione e delle dosi scelte.
Nel caso di sostanze o medicinali destinati ad animali da produzione alimentare, le sperimentazioni devono essere effettuate su almeno due specie di mammiferi di cui una non roditrice. Lo sperimentatore deve giustificare la scelta delle specie, tenendo conto dei dati disponibili circa il metabolismo del prodotto negli animali e nell'uomo.
La sostanza in esame va somministrata per via orale e la durata della prova non deve essere inferiore a 90 giorni. Lo sperimentatore deve inoltre giustificare chiaramente la modalità e la frequenza delle somministrazioni nonché la durata delle prove.
La dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da far comparire effetti tossici, mentre la dose più bassa non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.
La valutazione degli effetti tossici verrà fatta in base all'esame del comportamento, dell'accrescimento, della crasi ematica e delle prove funzionali, specie quelle relative agli organi emuntori, nonché eventualmente in base ai reperti autoptici corredati dei relativi dati istologici. Il tipo e l'estensione di ogni categoria di esame sono scelti in relazione alla specie animale utilizzata ed allo stato delle conoscenze scientifiche.
Nel caso di associazioni nuove di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le prove per somministrazioni ripetute possono, su giustificazione dello sperimentatore, essere semplificate in modo adeguato, salvo nel caso in cui l'esame della tossicità abbia messo in evidenza fenomeni di potenziamento o nuovi effetti tossici.

3.3. Tolleranza nelle specie di destinazione
Dovrebbero essere indicati in dettaglio tutti i sintomi d'intolleranza osservati durante le prove effettuate sugli animali di destinazione conformemente ai requisiti di cui alla parte 4, capitolo 1, punto B, specificando il tipo di prova, la dose a cui si è manifestata l'intolleranza nonché la specie e la varietà in esame. Dovrebbero inoltre essere indicate tutte le alterazioni funzionali non previste.

3.4. Tossicità riproduttiva compresa la teratogenicità

3.4.1. Esame della funzione riproduttiva
Scopo dello studio è di evidenziare eventuali alterazioni della fecondità maschile o femminile o eventuali effetti nocivi per la prole conseguenti alla somministrazione del medicinale o della sostanza in esame.
In caso di sostanze o medicinali per animali destinati alla produzione di alimenti, l'esame della funzione riproduttiva va effettuato su due generazioni e su almeno una specie, generalmente roditrice. La sostanza o il prodotto in esame devono essere somministrati ai maschi e alle femmine a partire da un certo tempo prima dell'accoppiamento fino allo svezzamento della generazione F2. Si devono impiegare almeno tre livelli di dose; la dose più alta dovrebbe essere scelta in modo da far comparire effetti tossici, mentre la dose più bassa non dovrebbe produrre alcun segno di tossicità.
La valutazione degli effetti sulla funzione riproduttiva deve essere effettuata in base all'analisi della fertilità, della gravidanza e del comportamento della madre, all'esame dell'allattamento, dell'accrescimento e dello sviluppo della generazione F1 dal concepimento alla maturità nonché dall'analisi dello sviluppo della generazione F2 fino allo svezzamento.

3.4.2. Esame della tossicità embrio-fetale compresi gli effetti teratogenici
Nel caso di sostanze o medicinali destinati ad animali destinati alla produzione di alimenti, tali studi sono obbligatori e devono essere condotti su almeno due specie di mammiferi, di regola roditore e coniglio. Le modalità dell'esperimento (numero di animali, dosi, somministrazione e criteri di valutazione dei risultati) sono determinate tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento in cui la pratica viene presentata e del significato statistico che i risultati debbono raggiungere. La prova sui roditori può essere combinata con l'esame della funzione riproduttiva.
Nel caso di sostanze o medicinali non destinati ad animali destinati alla produzione di alimenti tale esame è richiesto su almeno una specie, che può essere quella di destinazione, se la specialità è destinata ad animali suscettibili di essere utilizzati a scopo di riproduzione.

3.5. Potere mutageno
Lo studio del potere mutageno serve a rivelare i cambiamenti prodotti da una sostanza sul materiale genetico di individui o di cellule.
Questo studio è richiesto per qualsiasi nuova sostanza ad uso veterinario.
Il numero, i tipi ed i criteri di valutazione dei risultati saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

3.6. Potere cancerogeno
Sperimentazioni atte a rivelare effetti cancerogeni a lungo termine sugli animali vengono richieste per le sostanze cui sono esposti esseri umani:

- per le sostanze che presentano una stretta analogia chimica con composti già riconosciuti cancerogeni;
- per le sostanze che durante le prove del potere mutageno abbiano dato risultati indicanti la possibilità di effetti cancerogeni;
- per le sostanze che nel corso dello studio tossicologico abbiano provocato manifestazioni sospette.

Le modalità di sperimentazione e la valutazione dei risultati saranno stabilite tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

3.7. Deroghe

Nel caso di un medicinale destinato ad uso topico, si deve studiarne l'assorbimento sistemico nelle specie animali di destinazione. Qualora sia dimostrato che tale assorbimento è trascurabile si possono eliminare le prove di tossicità per somministrazioni ripetute, le prove di tossicità riproduttiva e le prove del potere cancerogeno, a meno che:
- nelle condizioni d'impiego stabilite sia prevista l'ingestione orale del medicinale da parte dell'animale;
- il medicinale possa passare nei prodotti alimentari ottenuti dall'animale trattato (preparati intramammari).

4. Altri requisiti

4.1. Immunotossicità

Qualora tra gli effetti osservati nel corso delle prove per somministrazioni ripetute su animali figurino alterazioni specifiche del peso e/o del tessuto degli organi linfoidi nonché alterazioni nelle cellule dei tessuti linfoidi, del midollo osseo o dei leucociti periferici, può essere necessario svolgere studi supplementari circa gli effetti del prodotto sul sistema immunitario. Le modalità di sperimentazione e la valutazione dei risultati saranno stabilite tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

4.2. Proprietà microbiologiche dei residui

4.2.1. Eventuali effetti sulla flora intestinale dell'uomo

Il pericolo microbiologico rappresentato dai residui di composti antimicrobici per la flora intestinale degli esseri umani deve essere valutato in base allo stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

4.2.2. Eventuali effetti sui microrganismi utilizzati nella trasformazione industriale dei prodotti alimentari

In taluni casi possono essere necessarie sperimentazioni che consentano di appurare se i residui presentano inconvenienti per i processi tecnologici al momento della trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

4.3. Osservazioni sugli esseri umani

È necessario indicare se i componenti del medicinale veterinario sono utilizzati come farmaci in terapia umana; in caso affermativo, si dovrebbe presentare una relazione su tutti gli effetti osservati negli esseri umani (compresi gli effetti collaterali negativi) indicandone la causa, al fine di facilitare la valutazione del medicinale veterinario, tenendo conto eventualmente dei risultati sperimentali rilevati in documenti bibliografici; qualora i costituenti del medicinale veterinario non siano usati o non siano più usati come medicinali in terapia umana, se ne dovrebbero indicare i motivi.

5. Ecotossicità

5.1. Lo studio dell'ecotossicità dei medicinali veterinari serve a valutare gli effetti dannosi che il loro impiego può provocare sull'ambiente ed a scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.

5.2. La valutazione dell'ecotossicità è obbligatoria per tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari, ad eccezione di quelle presentate in conformità dell'articolo 12, comma 3, lettera j), e 13, comma 2.

5.3. Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi.

Nella prima fase si esamina il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto, alle sue sostanze attive o ai suoi metaboliti, tenendo conto:
- delle specie di destinazione e delle modalità d'impiego proposte (ad esempio: terapia collettiva o terapia individuale);
- del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;
- dell'eventuale escrezione del prodotto, delle sue sostanze attive o dei suoi metaboliti rilevanti nell'ambiente da parte degli animali trattati, della sua presenza in tali escreti;
- dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

5.4. Nella seconda fase, tenendo conto del grado di esposizione dell'ambiente al prodotto e delle informazioni disponibili circa le proprietà fisico-chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche del composto, fornite dalle altre prove e sperimentazioni richieste dal presente decreto, si dovrà decidere se è necessario svolgere ulteriori studi specifici circa gli effetti del prodotto su particolari ecosistemi.

5.5. Eventualmente può rivelarsi necessario effettuare ulteriori studi, quali:
- presenza e comportamento nel suolo;
- presenza e comportamento nell'acqua e nell'atmosfera;
- effetti sugli organismi acquatici;
- effetti su altri organismi a cui il prodotto non è destinato.

Tali studi vanno svolti conformemente ai protocolli riportati nell'allegato V della direttiva 67/548/CEE del Consiglio, del 27 giugno 1967, concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose, qualora una finalità non sia adeguatamente coperta da questi protocolli, conformemente ad altri protocolli internazionali sul medicinale veterinario e/o sulle sostanze attive e/o sui metaboliti escreti, a seconda dei casi. Il numero, i tipi di prova ed i criteri di valutazione saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

Capitolo II
Presentazione delle informazioni e dei documenti

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo alle prove di sicurezza deve comprendere:
a) un'introduzione che permetta di inquadrare l'argomento, accompagnata eventualmente dalle citazioni bibliografiche utili;
b) l'identificazione dettagliata della sostanza in esame, ossia:
- denominazione internazionale non brevettata (INN);
- denominazione dell'Unione internazionale di chimica pura e applicata (IUPAC);
- numero del Chemical Abstracts Service (CAS);
- classificazione terapeutica e farmacologia;
- sinonimi e abbreviazioni;
- formula di struttura;
- formula molecolare;
- peso molecolare;
- grado d'impurità;
- composizione qualitativa e quantitativa delle impurità;
- descrizione delle proprietà fisiche;
- punto di fusione;
- punto di ebollizione;
- pressione di vapore;
- solubilità in acqua e in solventi organici in g/l, indicando la temperatura;
- densità;
- spettri di rifrazione, rotazione, ecc.;

c) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove citate in precedenza e la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali; della loro origine, del loro numero e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici (SPF);
d) tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli; i valori originali dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di materiale iconografico;
e) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;
f) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza del prodotto, sul suo margine di sicurezza nell'animale di sperimentazione e in quello di destinazione, sui suoi eventuali effetti collaterali negativi, sui campi di applicazione, sulle dosi attive e sulle possibili incompatibilità;
g) una descrizione dettagliata ed una discussione approfondita dei risultati dello studio dei residui presenti nei prodotti alimentari e la valutazione dei pericoli che essi rappresentano per l'uomo. Tale discussione deve essere seguita da proposte intese ad assicurare che ogni rischio per l'uomo venga eliminato mediante l'applicazione di criteri di valutazione riconosciuti sul piano internazionale; a titolo di esempio: dose senza effetto sull'animale e proposte relative al margine di sicurezza ed alla dose giornaliera accettabile (DGA);
h) una discussione approfondita sui pericoli a cui si espongono le persone che preparano il medicinale o che lo somministrano all'animale, seguita da proposte di misure atte a ridurre tali rischi;
i) una discussione completa sui rischi ambientali connessi con l'impiego del medicinale veterinario alle condizioni suggerite, seguita da proposte intese a ridurre tali rischi;
j) quei ragguagli che possono illuminare il clinico sull'utilità del prodotto proposto, corredati di consigli relativi agli effetti collaterali negativi ed alle possibilità di trattamento delle intossicazioni acute nell'animale di destinazione;
k) una relazione conclusiva redatta da un esperto, che offra una completa analisi critica delle informazioni di cui sopra tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, insieme con un riassunto dettagliato dei risultati delle prove d'innocuità e con indicazioni bibliografiche esatte.

B. STUDIO DEI RESIDUI

Capitolo I

Esecuzione delle prove

1. Introduzione

Ai fini del presente decreto, per «residui» si intendono tutte le sostanze attive o i loro metaboliti presenti nelle carni o negli altri prodotti alimentari che provengono dall'animale al quale il medicinale in questione è stato somministrato.

La ricerca dei residui si prefigge di accertare la presenza di residui nei prodotti alimentari ricavati da animali precedentemente trattati nonché di determinare, eventualmente, in quali condizioni ed in quale misura i residui compaiono; inoltre quali tempi di attesa devono essere rispettati per poter escludere pericolo per la salute dell'uomo e/o inconvenienti della trasformazione industriale dei prodotti alimentari.

La valutazione del pericolo presentato dai residui implica l'accertamento dell'eventuale presenza dei residui negli animali trattati alle condizioni consigliate di impiego e lo studio degli effetti di questi residui.

Nel caso di medicinali veterinari per animali destinati alla produzione di alimenti, le informazioni e i documenti devono mettere in evidenza:

1) la quantità dei residui del medicinale veterinario, o dei suoi metaboliti, presenti nei tessuti dell'animale trattato o nei prodotti alimentari da esso ottenuti e la durata di tale presenza;

2) la possibilità di stabilire adeguati tempi di attesa che possano essere rispettati in condizioni normali di allevamento, al fine di eliminare i pericoli per la salute del consumatore o gli inconvenienti della trasformazione industriale dei prodotti alimentari;

3) la possibilità di usare sistematicamente metodi analitici adeguati e facili da impiegare per controllare che i tempi di attesa siano rispettati.

2. Metabolismo e cinetica dei residui

2.1. Farmacocinetica (assorbimento, distribuzione, biotrasformazione, eliminazione)

L'analisi farmacocinetica dei residui del medicinale veterinario serve a studiare l'assorbimento, la distribuzione, la biotrasformazione e l'eliminazione del prodotto nelle specie di destinazione.

Il prodotto finale, o un preparato bioequivalente, deve essere somministrato all'animale di destinazione alla dose massima raccomandata.

Per quanto riguarda il metodo di somministrazione, è necessario specificare il grado di assorbimento del medicinale. Per medicinali ad uso topico, se è dimostrato che l'assorbimento sistemico è trascurabile, si possono eliminare gli altri studi dei residui.

È necessario specificare la distribuzione del prodotto nell'animale di destinazione tenendo conto dell'eventuale legame delle proteine plasmatiche, del passaggio nel latte o nelle uova e dell'accumulo di composti lipofilici.

Si devono inoltre descrivere le vie di eliminazione del prodotto dall'animale di destinazione e si devono identificare e caratterizzare i principali metaboliti.

2.2. Deplezione dei residui

Scopo di tali studi, che permettono di misurare la velocità di deplezione dei residui nell'animale di destinazione in seguito alla somministrazione dell'ultima dose del medicinale, è di determinare i tempi di attesa.

A periodi variabili, dopo l'ultima somministrazione del medicinale all'animale sottoposto all'esperimento, si procede alla determinazione dei residui presenti con l'ausilio di adeguati metodi fisici, chimici o biologici; devono essere precisate le modalità tecniche, l'attendibilità e la sensibilità dei metodi usati.

3. Metodi di analisi sistematica per la rivelazione dei residui

È indispensabile proporre procedure di analisi applicabili negli esami abituali e il cui limite di sensibilità consenta di rivelare con certezza concentrazioni di residui superiori ai limiti consentiti dalla legge.

Il metodo di analisi proposto deve essere descritto in dettaglio, deve essere convalidato e deve poter essere utilizzato in condizioni normali di monitoraggio sistematico dei residui.

È necessario fornire le caratteristiche seguenti:

- specificità;
- accuratezza, compresa la sensibilità;
- precisione;
- limite di rivelazione;
- limite di quantità;
- fattibilità ed applicabilità in condizioni normali di laboratorio;
- sensibilità alle interferenze.

L'adeguatezza del metodo di analisi proposto deve essere valutata tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche e tecniche al momento della presentazione del fascicolo.

Capitolo II

Presentazione delle informazioni e dei documenti

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo allo studio dei residui deve comprendere:
a) un' introduzione che permetta di inquadrare l'argomento, accompagnata dalle citazioni bibliografiche utili;
b) l'identificazione dettagliata del medicinale in esame, ossia:
- composizione;
- purezza;
- identificazione della partita;
- relazione con il prodotto finale;
- attività specifica e purezza radiochimica delle sostanze indicate sull'etichetta;
- posizione nella molecola degli atomi indicati sull'etichetta;
c) un piano sperimentale dettagliato che giustifichi l'eventuale omissione di prove citate in precedenza e la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali; della loro origine, del loro numero e delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate;
d) tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli; i valori originali dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; i risultati potranno essere corredati di illustrazioni;
e) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;
f) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti, seguita da proposte circa i limiti massimi dei residui della sostanza attiva contenuta nel prodotto, specificando il residuo marcante ed i tessuti di destinazione, nonché proposte relative ai tempi di attesa necessari ad assicurare che nei prodotti alimentari ottenuti da animali trattati non vi siano residui che possano costituire un pericolo per la salute dei consumatori;
g) una relazione conclusiva redatta da un esperto, che offra una completa analisi critica delle informazioni di cui sopra tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, insieme con un riassunto dettagliato dei risultati dello studio dei residui e con indicazioni bibliografiche esatte.

PARTE 4

Prove precliniche e cliniche

Le informazioni e i documenti che devono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione sul mercato a norma degli articoli 12, comma 3, lettera j), e 13, comma 2, sono forniti in conformità delle disposizioni della presente parte.

Capitolo I

Requisiti preclinici

Le prove precliniche servono a stabilire l'attività farmacologica e la tolleranza del prodotto.

A. FARMACOLOGIA

A.1. Farmacodinamica

Tale studio deve essere condotto in due direzioni distinte.

In primo luogo, si devono descrivere adeguatamente il meccanismo di azione degli effetti farmacologici su cui si basano le applicazioni pratiche previste, esprimendo i risultati sotto forma quantitativa (curve dose-effetto, tempo-effetto, ecc.) e possibilmente in confronto con sostanze ad attività nota. Se un principio attivo viene presentato come più efficace, tale differenza deve essere dimostrata e deve risultare statisticamente significativa.

In secondo luogo, si deve dare una valutazione farmacologica globale della sostanza attiva tenendo conto, in modo particolare, delle possibilità di effetti collaterali negativi. In genere, è opportuno considerare le funzioni principali.

Si deve indicare l'effetto che la via di somministrazione, la composizione, ecc. hanno sull'attività farmacologica della sostanza attiva.

Tale sperimentazione deve essere tanto più approfondita quanto più la dose raccomandata si avvicina a quella capace di produrre effetti collaterali negativi.

Le tecniche sperimentali, ove non siano quelle abitualmente impiegate, devono essere descritte in modo che si possano ripetere e lo sperimentatore deve dare la dimostrazione della loro validità. I dati sperimentali debbono essere presentati per esteso e per certe prove deve essere valutata anche la loro attendibilità statistica.

Salvo adeguata motivazione, si deve esaminare anche l'eventuale variazione quantitativa al ripetersi delle dosi.

Le associazioni di medicinali possono scaturire da premesse farmacologiche o da indicazioni cliniche. Nel primo caso, lo studio farmacodinamico e/o farmacocinetico deve mettere in luce le interazioni che rendono l'associazione stessa raccomandabile per l'uso clinico. Nel secondo caso, poiché la giustificazione scientifica dell'associazione deve essere fornita dall'esperimento clinico, si deve verificare se gli effetti che si attendono dall'associazione sono evidenziabili sull'animale e controllare almeno la portata degli effetti collaterali negativi. Se in un'associazione interviene una nuova sostanza attiva, quest'ultima deve essere stata ampiamente studiata in precedenza.

A.2. Farmacocinetica

Nel caso di una nuova sostanza attiva, le informazioni farmacocinetiche fondamentali sono in generale di grande utilità dal punto di vista clinico.

La farmacocinetica si divide in due settori principali, in base agli obiettivi perseguiti:
i) farmacocinetica descrittiva mirante alla valutazione di parametri fondamentali, quali incidenza corporea, volume (o volumi) di distribuzione, tempo di permanenza medio, ecc.;
ii) impiego di tali parametri per stabilire la relazione tra posologia, concentrazione nel plasma e nei tessuti ed effetti farmacologici, terapeutici o tossici.
Gli studi farmacocinetici sulle specie di destinazione sono generalmente necessari al fine di garantire la massima efficacia e la massima sicurezza dei farmaci da usare ed in particolare sono di estrema utilità al clinico per stabilire la posologia (via e sito di somministrazione, dose, intervallo fra le dosi, numero di somministrazioni, ecc.) e per adeguarla a vari tipi di popolazione in funzione di determinate variabili (età, malattia, ecc.). Tali studi se riguardano un certo numero di animali possono essere più efficienti delle consuete prove di titolazione della dose ed in generale forniscono maggiori informazioni rispetto a queste ultime.
Nel caso di nuove associazioni di sostanze già conosciute e studiate secondo le disposizioni della presente direttiva, le indagini farmacocinetiche non sono richieste, a condizione che si possa dimostrare che la somministrazione delle sostanze attive sotto forma di associazione fissa non altera le proprietà farmacocinetiche.

A.2.1. Biodisponibilità/Bioequivalenza
Si procede alla valutazione della biodisponibilità per dimostrare la bioequivalenza:
- in caso di confronto di un prodotto di nuova composizione con una specialità esistente;
- in caso di confronto di un nuovo metodo o via di somministrazione con uno già stabilito;
- in tutti i casi di cui all'articolo 13, comma 1.

B. TOLLERANZA NELLE SPECIE DI DESTINAZIONE
Tali studi, che devono essere effettuati su tutte le specie a cui il medicinale è destinato, consistono in prove di tolleranza locale e generale intese a stabilire la dose tollerata, con adeguato margine di sicurezza, nonché i sintomi clinici di intolleranza utilizzando la via o le vie raccomandate, sempre che possano essere stabiliti aumentando la dose terapeutica e/o la durata del trattamento. La relazione sulle prove deve contenere tutte le informazioni circa gli effetti farmacologici attesi e gli effetti collaterali negativi previsti; nel valutare questi ultimi è necessario tenere conto dell'elevato valore degli animali utilizzati.
Il medicinale deve essere somministrato almeno per la via di somministrazione raccomandata.

C. RESISTENZA
In caso di medicinali utilizzati per la prevenzione o il trattamento di malattie infettive e di infestazioni parassitarie degli animali, occorre fornire i dati relativi alla comparsa di organismi resistenti.

Capitolo II

Requisiti clinici
1. Principi generali
Le prove cliniche servono a mettere in evidenza o a verificare l'effetto terapeutico del medicinale veterinario somministrato alle dosi raccomandate, al fine di precisarne le indicazioni e le controindicazioni per specie, età, razza e sesso, le modalità di impiego, gli eventuali effetti collaterali negativi nonché la sua innocuità alle condizioni normali di impiego.
Salvo giustificativo, le prove cliniche devono essere eseguite facendo uso degli animali testimoni (prove cliniche controllate). È opportuno confrontare l'effetto terapeutico ottenuto tanto con quello di un placebo quanto con l'assenza di trattamento e/o con quello di un medicinale autorizzato di cui sia noto l'effetto terapeutico. Devono essere indicati tutti i risultati ottenuti, tanto positivi quanto negativi.
Dovranno essere precisati i metodi usati per effettuare la diagnosi. I risultati dovranno essere presentati ricorrendo a criteri quantitativi o a criteri clinici convenzionali. Dovranno essere impiegati e giustificati adeguati metodi statistici.
In caso di medicinali veterinari destinati soprattutto a potenziare la resa utile, si dovrà tener conto in modo particolare:
- della resa della produzione animale;
- della qualità della produzione animale (caratteristiche organolettiche, nutritive, igieniche e tecnologiche);
- del rendimento nutritivo e della crescita dell'animale;
- dello stato di salute generale dell'animale.
I risultati sperimentali devono essere confermati da dati ottenuti in condizioni reali.
Qualora, per talune indicazioni terapeutiche, il richiedente possa dimostrare di non essere in grado di fornire informazioni complete sull'effetto terapeutico in quanto:
a) i casi per i quali è indicato il medicinale in questione sono tanto rari che sarebbe illogico obbligare il richiedente a fornire tutte le informazioni;
b) lo stato attuale delle conoscenze scientifiche non consente di dare tutte le informazioni, l'autorizzazione per l'immissione sul mercato può essere rilasciata soltanto alle seguenti condizioni:
a) la specialità considerata deve essere venduta solo su prescrizione veterinaria e, ove occorra, la sua somministrazione può avvenire soltanto sotto stretto controllo veterinario;

b) il foglietto illustrativo unito alla specialità e tutte le altre informazioni debbono richiamare l'attenzione del veterinario curante sul fatto che, sotto determinati aspetti che vanno menzionati, le informazioni disponibili sul medicinale sono ancora incomplete.

2. Esecuzione delle prove
Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere svolte secondo un protocollo di prova particolareggiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione dei protocolli di prova e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolgono le prove, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.
È necessario fornire la procedura scritta prestabilita e sistematica riguardante l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle prove cliniche.
Per poter iniziare la prova occorre farsi rilasciare per iscritto e documentare l'assenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto sul seguito della prova, in merito all'eliminazione degli animali trattati o al loro impiego in prodotti alimentari.
Copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, deve essere inserita nella documentazione della prova.
Ad eccezione delle prove svolte con un metodo cieco, le disposizioni degli articoli 58, 59 e 60 riguardanti l'etichettatura dei medicinali veterinari si applicano, per analogia, all'etichettatura dei preparati destinati a prove cliniche veterinarie. In ogni caso è obbligatorio apporre all'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie».

Capitolo III

Informazioni e documenti
Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo sull'efficacia deve contenere un'introduzione in cui si definisce l'argomento e deve riportare i necessari riferimenti bibliografici.
Le informazioni sulle prove precliniche e cliniche devono essere sufficientemente dettagliate per consentire una valutazione obiettiva. È necessario riportare tutte le ricerche e tutte le prove, siano esse favorevoli o sfavorevoli al richiedente.

1. Risultati delle osservazioni precliniche
Se possibile, devono essere fornite informazioni sui risultati:
a) delle prove attestanti le azioni farmacologiche;
b) delle prove attestanti i meccanismi farmacologici che stanno alla base dell'effetto terapeutico;
c) delle prove attestanti i principali processi farmacocinetici.
È necessario descrivere in dettaglio gli eventuali risultati imprevisti ottenuti nel corso delle prove.
Inoltre, per tutti gli studi preclinici devono essere fornite le seguenti informazioni:
a) un sommario;
b) un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; dati relativi a specie, età, peso, sesso, numero, razza o ceppo degli animali; informazioni sulla loro identificazione, sulla dose, sulla via e sul ritmo di somministrazione;
c) la valutazione statistica dei risultati, quando è necessario;
d) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.
In caso di omissione totale o parziale di tali dati, è necessario indicarne il motivo.

2.1. Risultati delle osservazioni cliniche
Tutte le informazioni devono essere fornite da ciascun ricercatore per mezzo di cartelle cliniche individuali per i trattamenti individuali, collettive per i trattamenti collettivi.
I dati di cui si dispone sono presentati nel modo seguente:
a) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore;
b) luogo e data del trattamento effettuato, nonché nome e indirizzo del proprietario degli animali;
c) informazioni sul protocollo di prova, precisando i metodi impiegati, compreso il metodo di randomizzazione e il metodo cieco, informazioni quali via e ritmo di somministrazione, dose, identificazione degli animali sottoposti alla prova, specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;
d) condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando la natura e la quantità degli additivi eventualmente contenuti nel mangime;
e) anamnesi quanto più completa possibile, insorgenza e decorso di malattie eventualmente intercorrenti;
f) diagnosi e mezzi usati per effettuarla;
g) sintomi e gravità della malattia, se possibile secondo criteri usuali;
h) l'indicazione esatta della specialità usata nella prova clinica;
i) posologia del medicinale, modalità, via e frequenza di somministrazione ed eventualmente precauzioni prese al momento della somministrazione (durata dell'iniezione, ecc.);
j) durata del trattamento e successivo periodo di osservazione;

k) tutte le precisazioni sui medicinali diversi da quello in esame, somministrati nel periodo della ricerca, precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata e in quest'ultimo caso tutte le indicazioni sulle interazioni rilevate;
l) tutti i risultati delle prove cliniche (compresi i risultati sfavorevoli o negativi) con annotazione completa delle osservazioni cliniche e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva (analisi di laboratorio, prove funzionali) necessari ai fini della valutazione della domanda; devono essere indicati i metodi applicati nonché il significato da attribuire ai vari scarti accertati (varianza del metodo, varianza individuale, influenza del trattamento); la messa in luce dell'effetto farmacodinamico nell'animale non è sufficiente, da sola, a giustificare conclusioni quanto a un eventuale effetto terapeutico;
m) tutte le informazioni relative agli effetti imprevisti constatati, nocivi o non nocivi, e le misure prese in conseguenza; se possibile, deve essere studiata la relazione di causa-effetto;
n) incidenza sulla resa utile degli animali (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte e nella riproduzione);
o) incidenza sulla qualità dei prodotti alimentari ricavati da animali trattati, in particolare nel caso di medicinali destinati ad incrementare la produzione;
p) conclusione su ciascun caso individuale o, per i trattamenti collettivi, su ciascun caso collettivo.
L'eventuale mancanza di uno o più elementi di cui ai punti da a) a p) deve essere giustificata.
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale veterinario prende tutte le disposizioni necessarie per garantire che i documenti originali sui quali sono basati i dati forniti siano conservati per un periodo di almeno 5 anni a decorrere dalla data di scadenza dell'autorizzazione del prodotto.

2.2. Sommario e conclusioni
Le osservazioni di ogni prova clinica devono essere riassunte ricapitolando le prove e i relativi risultati e indicando, in particolare quanto segue:
a) il numero di controlli, il numero di animali trattati individualmente o collettivamente, ripartiti per specie, razza o ceppo, età e sesso;
b) il numero di animali sui quali le prove sono state interrotte prima del termine nonché i motivi dell'interruzione;
c) per gli animali di controllo precisare se:
- non sono stati sottoposti ad alcun trattamento terapeutico;
- hanno ricevuto un placebo;
- hanno ricevuto un altro medicinale autorizzato ad effetto noto;
- hanno ricevuto la sostanza attiva in esame attraverso un altro preparato o mediante un'altra via di somministrazione;
d) la frequenza degli effetti collaterali negativi constatati;
e) osservazioni relative all'incidenza sulla resa utile (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte, nella riproduzione e nella qualità dei prodotti alimentari);
f) precisazioni sui soggetti che presentano sensibilità particolare a causa delle loro età della loro condizioni di stabulazione e di alimentazione, della loro destinazione, o soggetti per i quali deve essere tenuto in considerazione il particolare stato fisiologico o patologico;
g) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove.
Il ricercatore dovrà infine trarre conclusioni generali pronunciandosi, nel quadro della sperimentazione, sull'innocuità alle condizioni di impiego proposte, sull'efficacia terapeutica del medicinale con ogni precisazione utile in merito alle indicazioni e alle controindicazioni, alla posologia e alla durata media del trattamento ed eventualmente alle interazioni constatate con altri medicinali o additivi alimentari, alle particolari precauzioni d'impiego e ai sintomi clinici da sovradosaggio.
Nel caso di associazioni fisse, il ricercatore dovrà inoltre fornire dati circa l'innocuità e l'efficacia del prodotto rispetto a quelle delle sue sostanze attive somministrate separatamente.

3. Relazione conclusiva
La relazione conclusiva deve essere redatta da esperti e deve contenere una completa analisi critica delle informazioni precliniche e cliniche, tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo, nonché un riassunto dettagliato dei risultati delle prove e delle sperimentazioni presentate, insieme con indicazioni bibliografiche esatte.

TITOLO II

Requisiti dei medicinali veterinari ad azione immunologica.
Fatti salvi i requisiti specifici definiti dalla legislazione comunitaria per quanto riguarda il controllo e l'eradicazione di malattie animali, i seguenti requisiti saranno applicati ai prodotti medicinali veterinari ad azione immunologica.

PARTE 5

Sommario del fascicolo

A. DATI AMMINISTRATIVI
Il medicinale che forma oggetto della domanda deve essere identificato mediante il nome, il nome delle sostanze attive, la concentrazione, la forma farmaceutica, il metodo e la via di somministrazione e la descrizione della presentazione finale per la vendita.

Occorre inoltre indicare nome e indirizzo del richiedente, nome e indirizzo dei fabbricanti [fabbricante del prodotto finito e fabbricante (fabbricanti) della o delle sostanze attive], le sedi delle diverse fasi di fabbricazione ed eventualmente nome e indirizzo dell'importatore.
Il richiedente deve inoltre specificare il numero ed i titoli dei fascicoli presentati a supporto della domanda ed indicare, se del caso, i campioni presentati.
Ai dati amministrativi devono essere allegate copie di un documento comprovante l'autorizzazione per la fabbricazione del medicinale veterinario ad azione immunologica, ai sensi dell'articolo 46 (unitamente ad una breve descrizione del sito di produzione). Va inoltre fornito l'elenco degli organismi manipolati nel luogo di produzione.
Il richiedente deve presentare l'elenco dei paesi per i quali è stata rilasciata l'autorizzazione, copie di tutti i riassunti delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 18, approvati dagli Stati membri ed infine l'elenco dei paesi nei quali è stata presentata una domanda di autorizzazione.

B. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
Il richiedente propone un riassunto delle caratteristiche del prodotto, secondo il disposto dell'articolo 18.
Egli presenta inoltre uno o più campioni o facsimili della confezione originale di vendita, compreso il foglietto illustrativo, se previsto.

C. RELAZIONI DI ESPERTI
In conformità dell'articolo 19, è necessario presentare relazioni di esperti su tutti gli aspetti della documentazione.
Ciascuna di tali relazioni consiste in una valutazione critica delle varie prove e/o sperimentazioni effettuate conformemente alla presente direttiva e deve riportare tutti i dati utili alla valutazione. L'esperto non deve limitarsi ad esporre brevemente i fatti, ma deve dichiarare se ritiene che il prodotto offra sufficienti garanzie per quanto riguarda la qualità, la sicurezza e l'efficacia.
Alla relazione dell'esperto deve essere allegato un breve riassunto dei dati più importanti, presentati ove possibile sotto forma di tabella o di grafico. La relazione dell'esperto e il riassunto devono contenere precisi riferimenti alle informazioni fornite nella documentazione principale.
Ogni relazione di esperto deve essere redatta da una persona che possieda le qualifiche e l'esperienza necessaria. L'esperto deve apporre la data e la firma alla relazione ed allegarvi una breve descrizione della sua formazione, delle sue qualifiche e della sua esperienza professionale. Deve essere inoltre indicato il rapporto professionale esistente tra l'esperto ed il richiedente.

PARTE 6
Prove analitiche (fisico-chimiche, biologiche o microbiologiche) dei medicinali veterinari ad azione immunologica

Tutti i procedimenti seguiti per le prove devono essere conformi agli sviluppi più recenti del progresso scientifico e devono corrispondere a procedimenti convalidati; occorre inoltre presentare i risultati degli studi di convalida.
Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti (ogni apparecchiatura speciale, eventualmente impiegata,deve essere descritta dettagliatamente e se possibile corredata da un diagramma). La formula dei reattivi di laboratorio deve essere all'occorrenza integrata dall'indicazione del metodo di fabbricazione. Nel caso di procedimenti di prova già descritti nella Farmacopea europea, nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, la descrizione può essere sostituita da un riferimento sufficientemente particolareggiato alla farmacopea in questione.

A. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DEI COMPONENTI
Le informazioni ed i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, in virtù dell'articolo 12, comma 3, lettera c), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.
1. Composizione qualitativa
Per «composizione qualitativa» di tutti i componenti del medicinale veterinario ad azione immunologica s'intende la designazione o la descrizione:
- della o delle sostanze attive;
- dei componenti degli adiuvanti;
- dei costituenti degli eccipienti, qualunque sia la loro natura e qualunque sia il quantitativo impiegato, compresi i conservanti, gli stabilizzanti, gli emulsionanti, i coloranti, i correttori del gusto, gli aromatizzanti, i composti marcanti, ecc.;
- dei costituenti della forma farmaceutica somministrata agli animali.
Tali indicazioni sono completate da ogni utile precisazione circa il recipiente e, se del caso, circa il suo tipo di chiusura, unitamente alla specifica degli strumenti impiegati per l'utilizzazione o la somministrazione della specialità in questione e che sono forniti insieme al prodotto.

2. Per designare i componenti del medicinale bisogna intendere, salva l'applicazione delle altre precisazioni di cui all'articolo 12, comma 3, lettera c), del presente decreto,:
- per i prodotti elencati nella Farmacopea europea o, in mancanza di questa, nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, soltanto la denominazione principale usata nella relativa monografia, obbligatoria per le sostanze di questo tipo, con riferimento alla farmacopea in questione;
- per gli altri prodotti, la denominazione comune internazionale raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità, che può essere accompagnata da un'altra denominazione comune o, in mancanza di essa, la denominazione scientifica esatta; per i prodotti privi di denominazione comune internazionale e di denominazione scientifica esatta, si dovrà indicare l'origine e il metodo di produzione, fornendo all'occorrenza ogni altra utile precisazione;
- per le sostanze coloranti, la designazione mediante il codice «E» attribuito loro nella direttiva 78/25/CEE.

3. Composizione quantitativa
Per indicare la «composizione quantitativa» delle sostanze attive di un medicinale veterinario ad azione immunologia si deve precisare, se possibile, il numero di organismi, il contenuto e il peso proteico specifico, il numero di unità internazionali (UI) o di unità di attività biologica, per unità di dose, di peso o di volume e per quanto riguarda l'adiuvante e i costituenti dell'eccipiente, il peso o il volume di ciascuno di essi tenendo conto delle informazioni richieste alla sezione B.
Nei casi in cui è stata definita l'unità internazionale di attività biologica, ci si atterrà a quest'ultima.
Le unità di attività biologica per cui non esistono dati pubblicati vanno espresse in modo da fornire un'informazione chiara ed univoca dell'attività dei costituenti, indicando ad esempio l'effetto immunologico su cui è basato il metodo di determinazione della dose.
Per i vaccini inattivati deve essere indicato il titolo determinato dopo in attivazione.

4. Sviluppo dei medicinali
Si deve fornire una spiegazione per quanto riguarda la scelta della composizione, dei componenti e del recipiente, corredata di dati scientifici sullo sviluppo galenico. Deve essere indicato e giustificato il sovradosaggio compensatore e deve essere dimostrata l'efficacia di ciascun sistema di conservazione.

B. DESCRIZIONE DEL METODO DI FABBRICAZIONE DEL PRODOTTO FINITO
La descrizione del metodo di fabbricazione, da presentare unitamente alla domanda di autorizzazione per l'immissione in commercio, ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettera d), deve essere redatta in maniera tale da dare un'idea sufficientemente chiara della natura delle operazioni compiute.
A tal fine essa deve contenere almeno:
- un'indicazione delle varie fasi della fabbricazione (compresi i processi di purificazione), che consenta di valutare la possibilità di riprodurre il processo di fabbricazione e di riconoscere gli eventuali effetti negativi sul prodotto finito, come la contaminazione microbica;
- in caso di fabbricazione continua, ogni indicazione sulle garanzie di omogeneità per ogni lotto del prodotto finito;
- indicazione delle sostanze che non possono essere recuperate nel corso della fabbricazione;
- informazioni sulla miscelazione, indicando la quantità di tutte le sostanze impiegate;
- indicazione degli stadi della produzione durante i quali sono effettuati i prelievi di campioni per prove in corso di fabbricazione.

C. PRODUZIONE E CONTROLLO DELLE MATERIE PRIME
Ai fini del presente paragrafo, per «materie prime» s'intendono tutti i componenti usati nella produzione del medicinale veterinario ad azione immunologica. I mezzi di coltura utilizzati per la produzione della sostanza attiva sono considerati come un singolo materiale di partenza.
Nel caso di:
- una sostanza attiva che non è descritta nella Farmacopea europea né nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro;
oppure
- una sostanza attiva descritta nella Farmacopea europea o nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, fabbricata con un procedimento che può lasciare impurità non menzionate nella monografia della farmacopea, per le quali la monografia non può garantire un controllo adeguato della qualità;
fabbricata da una persona diversa dal richiedente, quest'ultimo può stabilire che la descrizione particolareggiata del metodo di fabbricazione, dei controlli di qualità eseguiti nel corso della fabbricazione e della procedura di convalida sia presentata direttamente dal fabbricante della sostanza attiva alle autorità competenti. In questo caso il fabbricante comunica al richiedente tutti i dati rilevanti ai fini della sua responsabilità per il medicinale in questione. Il fabbricante conferma per iscritto al richiedente che garantisce la conformità tra i vari lotti e che non procederà a nessuna modifica del processo di fabbricazione o delle specifiche senza informarne il richiedente. Occorre presentare alle autorità competenti tutti i documenti e le specifiche riguardanti la richiesta di tale modifica.
Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, comma 2, comprendono i risultati delle prove relative al controllo di qualità di tutti i componenti impiegati e devono essere presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.

1. Materie prime iscritte nelle farmacopee

L'osservanza delle monografie della Farmacopea europea è obbligatoria per tutti i prodotti che vi figurano.
Per gli altri prodotti, il Ministero della salute può imporre, per le fabbricazioni eseguite sul proprio territorio, il rispetto della Farmacopea nazionale.
La conformità dei componenti alle prescrizioni della Farmacopea europea o della farmacopea di uno Stato membro è sufficiente per l'applicazione dell'articolo 12, comma 3, lettera i). In tal caso, la descrizione dei metodi di analisi può essere sostituita dal riferimento dettagliato alla farmacopea di cui trattasi.
Qualora una sostanza non sia descritta né nella Farmacopea europea né in una delle farmacopee degli Stati membri, può essere ammesso il riferimento alla farmacopea di un Paese terzo; in questo caso si deve presentare la monografia corredata, se necessario, della traduzione di cui il richiedente sarà responsabile.
Le sostanze coloranti debbono soddisfare ai requisiti fissati dalla direttiva 78/25/CEE.
Le prove correnti da eseguire su ciascun lotto di materie prime debbono corrispondere a quanto dichiarato nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Se vengono eseguite prove diverse da quelle menzionate nella farmacopea a cui si fa riferimento, occorre attestare che le materie prime soddisfano i requisiti di qualità di tale farmacopea.
Qualora una specifica o altri requisiti contenuti in una monografia della Farmacopea europea o della Farmacopea nazionale o di quella di un altro Stato membro sia insufficiente a garantire la qualità del prodotto, il Ministero della salute può esigere maggiori specifiche dal richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
Esse ne informano le autorità responsabili della farmacopea in questione. Il richiedente dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale deve fornire alle autorità competenti della farmacopea in questione tutte le informazioni riguardanti le insufficienze rilevate e le specifiche aggiunte.
Qualora una materia prima non sia descritta né nella Farmacopea europea né in una delle farmacopee degli stati membri, può essere autorizzato il riferimento alla monografia della farmacopea di un Paese terzo. In questo caso il richiedente presenta copia della monografia corredata, se necessario, della convalida delle procedure utilizzate nella monografia ed eventualmente della traduzione. Per le sostanze attive, è necessario fornire la dimostrazione che la monografia è sufficiente a controllarne la qualità.

2. Materie prime non iscritte in una farmacopea

2.1. Materie prime di origine biologica
La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia.
La produzione di vaccini deve basarsi, se possibile, su un sistema di lotti di semenze o su banche di cellule prestabilite. Per i sieri va indicato l'origine, lo stato di salute generale e le condizioni immunologiche degli animali donatori e vanno utilizzati definiti gruppi di semenze.
L'origine e l'anamnesi delle materie prime deve essere descritta e documentata. Per le materie prime ricavate con metodi d'ingegneria genetica è necessario fornire informazioni quali la descrizione delle cellule o dei geni di origine, la costruzione del vettore che consente l'espressione (nome, origine e funzione del replicone, del promotore, dell'amplificatore e degli altri elementi regolatori), il controllo delle sequenze di DNA o di RNA effettivamente inserito, le sequenze oligonucleotidiche del vettore plasmidico delle cellule, il plasmide usato per la cotrasduzione, i geni aggiunti o eliminati, le proprietà biologiche della costruzione finale e dei geni espressi, il numero della copia e la stabilità genetica.
Per semenze, banche di cellule e sieri destinati alla produzione di sieri immunizzanti è necessario effettuare prove per accertarsi della loro identità e della presenza di agenti avventizi.
Per tutte le sostanze di origine biologica impiegate in qualunque fase del processo di fabbricazione si devono fornire le seguenti informazioni:
- descrizione dettagliata circa l'origine delle sostanze;
- descrizione dettagliata dei metodi di lavorazione, di purificazione e d'inattivazione nonché informazioni relative alla convalida di tali procedimenti ed ai metodi di controllo in fase di fabbricazione;
- descrizione dettagliata circa le prove di contaminazione effettuate su ciascun lotto della sostanza.

Se la presenza di agenti avventizi si rivela certa o probabile, le sostanze devono essere scartate o possono essere utilizzate soltanto in circostanze del tutto eccezionali, qualora la lavorazione successiva garantisca l'eliminazione e/o l'inattivazione di tali agenti; l'eliminazione e/o l'inattivazione vanno dimostrate.
In caso di utilizzazione di banche di cellule, occorre dimostrare che le caratteristiche cellulari non sono state modificate fino al massimo livello dei passaggi effettuati in fase di produzione.
Nel caso di vaccini vivi attenuati è necessario dimostrare la stabilità delle caratteristiche di attenuazione della semenza.
Se necessario, devono essere forniti campioni della materia prima di origine biologica o dei reagenti usati nelle procedure di prova affinché l'autorità competente possa procedere alle prove di verifica.

2.2. Materie prime di origine non biologica
La descrizione deve essere fornita sotto forma di monografia comprendente i seguenti punti:
- la denominazione della sostanza, conforme ai requisiti fissati alla sezione A, punto 2, integrata con i sinonimi commerciali o scientifici;
- la descrizione della materia prima, redatta in forma analoga a quella utilizzata per la Farmacopea europea;
- la funzione della materia prima;
- i metodi di identificazione;

- la purezza deve essere descritta in funzione del complesso delle impurezze prevedibili, in particolare di quelle che possono provocare un effetto nocivo e, se necessario, di quelle che potrebbero, tenuto conto dell'associazione medicamentosa che è all'origine della domanda, esercitare un'influenza negativa sulla stabilità della specialità o alterare i risultati analitici; è richiesta una breve descrizione delle prove svolte per stabilire la purezza di ciascun lotto della sostanza;
- le eventuali precauzioni speciali di conservazione della materia prima e, se necessario, il periodo massimo di conservazione.

D. PROVVEDIMENTI SPECIFICI A FINI DI PREVENZIONE DELLA TRASMISSIONE DELLE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI DI ORIGINE ANIMALE

Il richiedente deve dimostrare che il medicinale veterinario è fabbricato conformemente alle linee guida ed ai loro aggiornamenti per la minimizzazione del rischio di trasmissione all'uomo, tramite i medicinali veterinari, dell'agente che causa l'encefalopatia spongiforme animale, pubblicate dalla Commissione al volume 7 della raccolta «La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea».

E. CONTROLLI DURANTE LA FABBRICAZIONE

1. Le informazioni e i documenti che, presentati a corredo della domanda di autorizzazione per l'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, comma 2, devono includere informazioni relative ai controlli che possono essere effettuati sui prodotti intermedi allo scopo di accertare la regolarità dei processi di fabbricazione del prodotto finito.
2. Per i vaccini inattivati o detossificati, le prove d'inattivazione e di detossificazione vanno effettuate per ogni lotto prodotto subito dopo il processo di inattivazione o di detossificazione.

F. CONTROLLI DEL PRODOTTO FINITO

Le informazioni e i documenti che, presentati a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere i) e j), nonché dell'articolo 13, comma 2, devono includere informazioni che si riferiscono ai controlli effettuati sul prodotto finito. Qualora esistano monografie adeguate, se per le prove sono stati utilizzati metodi e limiti diversi da quelli indicati nella Farmacopea europea o, in mancanza, nella Farmacopea nazionale o in quella di un altro Stato membro, occorre dimostrare che il prodotto finito soddisferebbe, qualora sottoposto a prove conformi a tali monografie, i requisiti di qualità della farmacopea in questione per quella determinata forma farmaceutica. La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio deve indicare le prove che sono effettuate sistematicamente su ogni lotto di prodotto finito. Essa deve indicare anche la frequenza delle prove che non sono effettuate sistematicamente. Vanno indicati i limiti per il rilascio del lotto.

1. Caratteristiche generali del prodotto finito

Alcuni controlli delle caratteristiche generali devono figurare obbligatoriamente tra le prove del prodotto finito, anche se sono stati effettuati nel corso della fabbricazione.
Tali controlli riguardano, ogniqualvolta sia applicabile, la determinazione dei pesi medi e delle deviazioni massime, le prove meccaniche, fisiche, chimiche o microbiologiche, le proprietà fisiche quali densità, pH, indice di rifrazione, ecc. Per ognuno di tali caratteristiche il richiedente deve definire, in ciascun caso, le specifiche ed i limiti di tolleranza.

2. Identificazione e dosaggio della o delle sostanze attive

Per tutte le prove, i procedimenti di analisi del prodotto finito vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli senza difficoltà.
Il dosaggio dell'attività biologica della o delle sostanze attive deve essere eseguito su un campione rappresentativo della partita di fabbricazione o su un certo numero di unità di dose analizzate separatamente.
Se necessario, deve essere svolta una prova specifica di identificazione.
In alcuni casi eccezionali nei quali, ai fini del dosaggio delle sostanze attive presenti o in piccole proporzioni, sarebbero necessarie ricerche complesse e difficilmente applicabili ad ogni lotto di fabbricazione, si tollera che una o più sostanze attive non siano dosate nel prodotto finito, all'espressa condizione che tali dosaggi vengano effettuati in una fase intermedia della fabbricazione, il più vicino possibile al termine di tale processo. Questa deroga non può essere estesa alla caratterizzazione di dette sostanze. Tale tecnica semplificata deve essere integrata con un metodo di valutazione quantitativa che consenta alle autorità competenti di verificare che il medicinale veterinario ad azione immunologica posto in commercio sia conforme alla sua composizione.

3. Identificazione e dosaggio degli adiuvanti

A condizione di disporre di adeguate procedure di prova, è necessario verificare nel prodotto finito la quantità e la natura dell'adiuvante e dei suoi componenti.

4. Identificazione e dosaggio dei componenti dell'eccipiente

Nella misura in cui ciò sia necessario i componenti dell'eccipiente debbono essere oggetto almeno di prove di identificazione.

La tecnica presentata per l'identificazione dei coloranti deve consentire di verificare che essi figurino nella lista allegata alla direttiva 78/25/CEE.
Sono obbligatorie una prova per verificare il limite massimo e minimo per gli agenti conservanti e una prova per verificare il limite massimo per qualsiasi altro componente dell'eccipiente in grado di provocare una reazione sfavorevole.

5. Prove di innocuità
Indipendentemente dai risultati delle prove presentate conformemente alla parte 7 del presente allegato, sono richieste informazioni circa le prove di innocuità, che di preferenza consisteranno in studi di sovradosaggio effettuati su almeno una delle specie di destinazione più sensibili e mediante la via di somministrazione che presenta il maggior rischio tra quelle raccomandate.

6. Prova della sterilità e della purezza
Nell'intento di dimostrare l'assenza di contaminazione da parte di agenti avventizi o di altre sostanze, dovranno essere svolte prove adeguate a seconda del tipo del medicinale veterinario ad azione immunologica, del metodo e delle condizioni di fabbricazione.

7. Inattivazione
Se del caso, la prova per l'inattivazione deve essere svolta sul prodotto nel suo contenitore finale.

8. Umidità residua
La prova per determinare l'umidità residua deve essere effettuata su ogni lotto di prodotto liofilizzato.

9. Omogeneità dei lotti
Al fine di garantire che l'efficacia del prodotto sia la stessa per tutti i lotti e di dimostrare la conformità alle specifiche, sono obbligatorie sia sul prodotto finale sfuso sia su ogni lotto di prodotto finito prove di efficacia con l'impiego di metodi in vivo o in vitro che prevedano l'uso, se possibile, di opportuni materiali di riferimento, con adeguati limiti di tolleranza; in taluni casi eccezionali, le prove di efficacia possono essere effettuate in una fase intermedia, quanto più vicina possibile al termine del processo di fabbricazione.

G. PROVE DI STABILITÀ
Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi dell'articolo 12, comma 3, lettere f) e g), devono essere forniti in conformità delle seguenti prescrizioni.
Il richiedente deve descrivere le prove che hanno permesso di determinare il periodo di validità proposto; tali prove, che sono obbligatoriamente in tempo reale, devono essere effettuate su un numero di lotti sufficiente in base al processo di produzione descritto e sui prodotti conservati nel o nei recipienti finali; tali studi comprendono prove di stabilità biologica e fisico-chimica.
Le conclusioni devono comprendere i risultati delle analisi che giustificano il periodo di validità proposto alle condizioni di conservazione raccomandate.
In caso di prodotti da somministrare nell'alimento, devono essere fornite le informazioni necessarie circa il periodo di validità del prodotto per ciascuna fase di miscelazione effettuata conformemente alle istruzioni raccomandate.
Se il prodotto finito deve essere ricostituito prima della somministrazione, è necessario specificare il periodo di validità proposto per il prodotto ricostituito, insieme con i dati che giustificano tale periodo.

PARTE 7
Prove di sicurezza

A. INTRODUZIONE
1. Le prove di sicurezza servono a mettere in evidenza i rischi che possono derivare dall'impiego del medicinale sugli animali alle condizioni proposte; tali rischi devono essere valutati in relazione ai potenziali effetti benefici del prodotto.
Qualora i medicinali veterinari ad azione immunologica siano costituiti da organismi viventi, suscettibili in particolare di essere eliminati da animali vaccinati, è necessario valutare l'eventuale pericolo per gli animali non vaccinati della stessa specie o di altre specie eventualmente soggette ad esposizione.
2. Le informazioni e i documenti da presentare a corredo della domanda di autorizzazione ai sensi degli articoli 12, comma 3, lettera j), e 13, comma 2, devono essere forniti in conformità delle prescrizioni della sezione B.
3. Gli Stati membri vigilano affinché le prove siano eseguite conformemente ai principi di buona pratica di laboratorio stabiliti nella direttiva 1999/11/CE della Commissione che "adegua al progresso tecnico i principi di buona pratica di laboratorio di cui alla direttiva 87/18/CEE del Consiglio", nella direttiva 1999/12/CE della Commissione che "adegua al progresso tecnico per la seconda volta l'allegato della direttiva 88/320/CE del Consiglio", nel decreto legislativo 27 gennaio 1992, n.120, e successive integrazioni (decreto Ministro della sanità 5 agosto 1999 , disposizioni relative all'ispezione e verifica della buona prassi di laboratorio, aggiornamento allegati II e III del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n.120).

B. REQUISITI GENERALI

1. Le prove di sicurezza devono essere effettuate sulle specie di destinazione.
2. La dose da impiegare è la quantità di prodotto che si raccomanda di usare e che presenta il massimo titolo o l'efficacia massima ai fini dichiarati nella domanda.
3. I campioni da usare per le prove di sicurezza devono essere prelevati da uno o più lotti prodotti secondo il processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

C. PROVE DI LABORATORIO

1. Sicurezza della somministrazione di una dose unica

Il medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere somministrato alla dose consigliata e per ciascuna via di somministrazione raccomandata ad animali di ogni specie e categoria di destinazione, compresi quelli in età minima di somministrazione. È necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistemiche e locali. Se del caso, si deve procedere ad esami post mortem macroscopici e microscopici del sito d'iniezione. È necessario registrare altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Il periodo di osservazione e di esame degli animali deve protrarsi finché non vi sia la certezza che le reazioni siano cessate definitivamente; la sua durata non può comunque essere inferiore a 14 giorni a partire della data dalla somministrazione.

2. Sicurezza della somministrazione di una dose eccessiva

È necessario somministrare una dose eccessiva del medicinale per ciascuna via di somministrazione raccomandata ad animali appartenenti alle categorie più sensibili delle specie cui è destinato il farmaco. È necessario tenere in osservazione gli animali ed esaminare le eventuali reazioni sistemiche e locali. Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

Il periodo di osservazione e di esame degli animali è di almeno 14 giorni a partire dalla data della somministrazione.

3. Sicurezza della somministrazione ripetuta di una dose

La prova della somministrazione ripetuta di una dose può essere necessaria per evidenziare gli effetti negativi consecutivi a tale somministrazione. Queste prove devono essere effettuate sulle categorie più sensibili delle specie cui è destinato il farmaco, mediante la via di somministrazione raccomandata.

Gli animali devono essere tenuti in osservazione per almeno 14 giorni a partire dalla data dell'ultima somministrazione al fine di esaminare i sintomi di eventuali reazioni sistemiche e locali.

Vanno registrati altri dati obiettivi, quali la temperatura rettale e la misura della resa utile.

4. Esame della funzione riproduttiva

Tale studio va effettuato qualora dai dati emergano elementi atti a far sospettare che la materia prima da cui viene ricavato il prodotto rappresenti un pericolo. In tal caso va esaminata la resa riproduttiva dei maschi e delle femmine non gravide e gravide, alla dose raccomandata e per ciascuna delle vie di somministrazione raccomandate; dovranno inoltre essere studiati gli effetti nocivi sulla prole nonché gli effetti teratogenici e abortivi.

Tali prove possono far parte degli studi di sicurezza descritti al punto 1.

5. Esame delle funzioni immunologiche

Qualora il medicinale veterinario ad azione immunologica sia suscettibile d'influenzare il sistema immunitario dell'animale vaccinato o della sua prole, è necessario effettuare adeguate prove delle funzioni immunologiche.

6. Requisiti speciali per i vaccini vivi

6.1. Trasmissione dell'agente immunologico del vaccino

La trasmissione dell'agente immunologico dagli animali vaccinati a quelli non vaccinati deve essere esaminata impiegando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare tale trasmissione. Potrebbe essere inoltre necessario studiare la trasmissione a specie diverse da quelle di destinazione, che siano particolarmente ricettive all'agente immunologico di un vaccino vivo.

6.2. Diffusione all'interno dell'animale vaccinato

È necessario analizzare feci, urina, latte, uova, secrezioni nasali o altre al fine di individuare la presenza dell'organismo. Può inoltre essere necessario studiare la diffusione dell'agente immunologico del vaccino all'interno del corpo ed in particolare nei siti più propizi alla sua riproduzione. Tali prove sono obbligatorie nel caso di vaccini vivi per zoonosi radicate in animali da cui si ricavano prodotti alimentari.

6.3. Tendenza alla virulenza dei vaccini attenuati

Tale proprietà deve essere analizzata con materiale proveniente dal passaggio meno attenuato tra la semenza di partenza e il prodotto finale. La vaccinazione iniziale deve essere applicata usando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare la virulenza. Devono essere effettuati almeno cinque passaggi consecutivi in animali appartenenti alle specie cui è destinato il farmaco. Se ciò non fosse tecnicamente possibile, a causa dell'incapacità degli

organismi di riprodursi in modo adeguato, si deve realizzare il maggior numero possibile di passaggi nelle specie a cui è destinato il medicinale. Eventualmente si può effettuare la propagazione in vitro dell'organismo fra i vari passaggi in vivo. I passaggi devono essere compiuti usando, tra le vie di somministrazione raccomandate, quella più suscettibile di provocare la virulenza.

6.4. Proprietà biologiche dell'agente immunologico del vaccino
Potrebbe essere necessario effettuare altre prove per determinare nel modo più accurato le proprietà biologiche intrinseche dell'agente immunologico del vaccino (ad esempio il neurotropismo).

6.5. Ricombinazione o riordinamento genomico degli agenti immunologici
Deve essere discussa la probabilità di ricombinazione o di riordinamento genomico con agenti immunologici presenti sul posto o con altri.

7. Studio dei residui
Normalmente, per i medicinali veterinari ad azione immunologica non è necessario procedere allo studio dei residui. Tuttavia, qualora per produrre il farmaco siano stati impiegati coadiuvanti e/o conservanti, è necessario considerare l'eventuale presenza di residui nei prodotti alimentari e, se del caso, studiarne gli effetti. Inoltre, nel caso di vaccini vivi per zoonosi, può essere richiesta la determinazione dei residui nella zona dell'iniezione, oltre alle prove esposte al punto 6.2. Deve essere proposto un tempo di attesa, la cui durata sarà giustificata in base ai risultati dello studio dei residui.

8. Interazioni
È necessario indicare tutte le interazioni note con altri prodotti.

D. STUDI IN CAMPO
Salvo giustificativo, i risultati delle prove di laboratorio devono essere integrati con dati ricavati da studi in campo.

E. ECOTOSSICITÀ
Lo studio dell'ecotossicità dei medicinali veterinari ad azione immunologica serve a valutare gli effetti dannosi che il loro impiego può provocare sull'ambiente ed a scoprire le misure preventive atte a ridurre tale rischio.
La valutazione dell'ecotossicità è obbligatoria per tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali veterinari ad azione immunologica, ad eccezione di quelle presentate in conformità degli articoli 12, comma 3, lettera j), e 13, comma 2.
Normalmente tale valutazione viene effettuata in due fasi.
Nella prima fase, che è obbligatoria, si esamina il grado di esposizione dell'ambiente al prodotto, alle sue sostanze attive o ai suoi metaboliti appropriati, tenendo conto:
- delle specie a cui è destinato il medicinale e delle modalità d'impiego proposte (ad esempio: terapia collettiva o terapia individuale);
- del metodo di somministrazione ed in particolare della quantità di prodotto che passa direttamente nei vari sistemi ambientali;
- dell'eventuale escrezione del prodotto, delle sue sostanze attive o dei suoi metaboliti rilevanti nell'ambiente da parte degli animali trattati; della sua presenza in tali escreti;
- dell'eliminazione del prodotto utilizzato o inutilizzato.

Se i risultati della prima fase indicano la possibilità di esposizione dell'ambiente al prodotto, il richiedente deve procedere alla seconda fase per valutare l'eventuale ecotossicità del farmaco, tenendo conto del grado e della durata di esposizione e delle informazioni disponibili circa le proprietà fisico-chimiche, farmacologiche e/o tossicologiche del composto,
fornite dalle altre prove e sperimentazioni richieste dalla presente direttiva. Se del caso, si dovranno svolgere ulterioriricerche sugli effetti del prodotto (su suolo, acqua, aria, sistemi acquatici, organismi diversi da quelli di destinazione).
Tali studi supplementari vanno svolti conformemente ai protocolli riportati nell'allegato V alla direttiva 67/548/CEE o, qualora una finalità non sia adeguatamente coperta da questi protocolli, conformemente ad altri protocolli internazionali sul medicinale veterinario ad azione immunologica e/o sulle sostanze attive e/o sui metaboliti escreti, a seconda dei casi. Il numero, i tipi di prova ed i criteri di valutazione saranno determinati tenendo conto dello stato delle conoscenze scientifiche al momento della presentazione del fascicolo.

PARTE 8
Prove di efficacia

A. INTRODUZIONE
1. Queste prove servono a dimostrare o a confermare l'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica.
Tutte le dichiarazioni del richiedente circa le proprietà, gli effetti e l'uso del prodotto devono essere convalidate dai risultati di prove specifiche da inserire nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.

2. Le informazioni e i documenti che debbono essere presentati a supporto della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi degli articoli 12, paragrafo 3, lettera j), e 13, paragrafo 1, sono presentati in conformità delle seguenti prescrizioni.
3. Tutte le prove cliniche veterinarie devono essere svolte secondo un protocollo di prova particolareggiato da registrare per iscritto prima dell'inizio della sperimentazione. Durante l'elaborazione del protocollo di prova e nel corso dell'intera sperimentazione è indispensabile tenere in massimo conto il benessere degli animali su cui si svolgono le prove, che dovrà comunque essere sottoposto a controllo veterinario.
È necessario fornire la procedura scritta prestabilita e sistematica riguardante l'organizzazione, l'esecuzione, la raccolta dei dati, la documentazione e la verifica delle prove cliniche.
4. Per poter iniziare la prova occorre farsi rilasciare e documentare l'assenso informato del proprietario degli animali da sottoporre a sperimentazione. In particolare, il proprietario degli animali dovrà essere informato per iscritto sul seguito della prova, in merito all'eliminazione degli animali trattati o al loro impiego in prodotti alimentari. Copia di tale notifica, datata e controfirmata dal proprietario degli animali, deve essere inserita nella documentazione della prova.
5. Ad eccezione delle prove svolte con un metodo cieco, le disposizioni degli articoli 58, 59 e 60 si applicano, per analogia, ai preparati destinati a prove cliniche veterinarie. In ogni caso è obbligatorio apporre sull'etichetta, in vista e in caratteri indelebili, la dicitura «esclusivamente per prove cliniche veterinarie».

B. REQUISITI GENERALI
1. La scelta degli agenti immunologici del vaccino deve essere giustificata in base a dati epizoologici.
2. Le prove di efficacia svolte in laboratorio devono essere prove controllate, in particolare con animali testimoni non trattati.
In generale, tali prove devono essere integrate con sperimentazioni svolte in condizioni reali, in particolare con animali testimoni non trattati.
Tutti i procedimenti di prova vanno descritti in maniera particolareggiata affinché sia possibile riprodurli in sede di controllo, su richiesta delle autorità competenti; il richiedente deve dimostrare la validità di tutti i metodi impiegati e presentare i risultati nel modo più preciso.
È indispensabile presentare tutti i risultati ottenuti, siano essi favorevoli o sfavorevoli.
3. L'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica deve essere dimostrata per ciascuna categoria delle specie cui è destinato il farmaco per cui si raccomanda la vaccinazione, mediante tutte le vie di somministrazione indicate e secondo la posologia proposta. Deve essere valutata l'influenza degli anticorpi acquisiti passivamente e maternamente sull'efficacia del vaccino. Tutte le informazioni riguardanti l'inizio e la durata dell'immunità devono essere comprovate da dati sperimentali.
4. Nel caso di associazioni plurivalenti di farmaci ad azione immunologica per uso veterinario deve essere dimostrata l'efficacia di ciascuno dei componenti. Se viene raccomandata la somministrazione del prodotto contemporaneamente o in associazione con un altro medicinale veterinario, la compatibilità dei due farmaci deve essere dimostrata.
5. Qualora la specialità faccia parte di un sistema di vaccinazione raccomandato dal richiedente, è necessario dimostrare l'effetto innescante o sinergico del farmaco o il suo contributo all'efficacia del sistema.
6. La dose da impiegare è la quantità di prodotto che si raccomanda di usare e che presenta il minimo titolo o l'efficacia minima ai fini dichiarati nella domanda.
7. I campioni da usare per le prove di efficacia devono essere prelevati da uno o più lotti prodotti secondo il processo di fabbricazione descritto nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio.
8. Per i medicinali diagnostici ad azione immunologica da somministrare agli animali il richiedente ha il dovere di specificare come devono essere interpretate le reazioni al prodotto.

C. PROVE DI LABORATORIO
1. In linea di principio la dimostrazione dell'efficacia deve essere effettuata, in condizioni di laboratorio adeguatamente controllate, mediante «challenge» in seguito alla somministrazione del medicinale all'animale cui è destinato il farmaco alle condizioni d'impiego raccomandate. Per quanto possibile, le condizioni in cui viene effettuata la prova di «challenge» devono simulare la situazione infettiva naturale, ad esempio per quanto riguarda la quantità di organismi «challenge» e la loro via di somministrazione.
2. Se possibile, si deve specificare e documentare il sistema immunitario (classi di immunoglobuline locali/generali, a mediazione cellulare/umorali) che viene messo in moto in seguito alla somministrazione del medicinale veterinario ad azione immunologica agli animali di destinazione mediante la via raccomandata.

D. SPERIMENTAZIONI IN CAMPO
1. Salvo giustificativo, i risultati delle prove di laboratorio devono essere integrati con dati ricavati da sperimentazioni in campo.
2. Nei casi in cui le prove di laboratorio non servono a comprovare l'efficacia, ci si può limitare alle sperimentazioni in campo.

PARTE 9

Informazioni e documenti riguardanti le prove di sicurezza e di efficacia dei medicinali veterinari ad azione immunologica

A. INTRODUZIONE

Come in ogni lavoro scientifico, il fascicolo relativo allo studio della sicurezza e dell'efficacia deve comprendere un'introduzione, in cui viene inquadrato l'argomento e vengono indicate le prove effettuate conformemente alle prescrizioni delle parti 7 e 8, nonché un sommario e citazioni bibliografiche. L'eventuale omissione di prove o sperimentazioni prescritte nelle parti 7 e 8 deve essere dichiarata e giustificata.

B. STUDI DI LABORATORIO

Per ognuna delle prove è necessario fornire:

1) un sommario;

2) il nome dell'organismo che ha effettuato le prove;

3) un piano sperimentale dettagliato che fornisca la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della specie, della razza o del ceppo degli animali; della loro categoria, origine, identità e del loro numero, delle condizioni di stabulazione e di alimentazione adottate (precisando, tra l'altro, se sono esenti da germi patogeni specifici e/o da anticorpi specifici e indicando il tipo e la quantità degli eventuali additivi contenuti nell'alimentazione); della posologia, della via e delle date di somministrazione nonché dei metodi statistici impiegati;

4) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;

5) tutte le osservazioni collettive ed individuali e tutti i risultati ottenuti, favorevoli o sfavorevoli (con relativi scarti medi e deviazioni standard); i valori dovrebbero essere forniti in modo dettagliato al fine di permettere una valutazione critica dei risultati stessi, indipendentemente dall'interpretazione datane dall'autore; i dati originali dovranno essere presentati sotto forma di tabella; a scopo illustrativo i risultati potranno essere corredati di registrazioni, microfotografie, ecc.;

6) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali negativi osservati;

7) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;

8) la valutazione statistica dei risultati, quando è conseguente alla programmazione delle prove, e le variabili intervenute;

9) insorgenza e decorso di tutte le malattie eventualmente intercorrenti;

10) tutte le informazioni relative ai medicinali (diversi dalla specialità in esame) che si sono dovuti somministrare nel corso della prova;

11) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del prodotto.

C. STUDI IN CAMPO

Le informazioni riguardanti tali prove devono essere sufficientemente dettagliate affinché possa essere formulato un giudizio
obiettivo. Esse comprendono:

1) un sommario;

2) nome, indirizzo, funzione e qualifiche dello sperimentatore responsabile;

3) luogo e data della somministrazione, nome e indirizzo del proprietario dell'animale o degli animali;

4) informazioni dettagliate sul protocollo di prova, che forniscano la descrizione dei metodi seguiti, dell'apparecchiatura e del materiale usato; della via e del ritmo di somministrazione, della dose, delle categorie di animali, della durata dell'osservazione, della risposta sierologica e di altri esami svolti sugli animali in seguito alla somministrazione;

5) in caso di animali di controllo, indicare se hanno ricevuto un placebo o se non sono stati sottoposti ad alcun trattamento;

6) identificazione (collettiva o individuale, a seconda dei casi) degli animali sottoposti a sperimentazione e di quelli di controllo, indicando ad esempio specie, razza o ceppo, età, peso, sesso, condizione fisiologica;

7) una breve descrizione delle condizioni di stabulazione e di alimentazione, indicando il tipo e la quantità degli additivi eventualmente presenti nel mangime;

8) tutti i dati ricavati dalle osservazioni, tutte le informazioni sulla resa utile e tutti i risultati ottenuti (con relativi scarti medi e deviazioni standard); in caso di prove e misure effettuate su singoli animali è necessario fornire i dati individuali;

9) tutte le osservazioni e tutti i risultati delle prove, siano essi favorevoli o sfavorevoli, con l'annotazione completa delle osservazioni e dei risultati ottenuti con i metodi di indagine obiettiva necessari per valutare il prodotto; devono inoltre essere indicati i metodi impiegati nonché il significato delle eventuali variazioni nei risultati;

10) l'incidenza sulla resa utile degli animali (ad esempio resa nella ovodeposizione, nella produzione di latte e nella riproduzione);

11) il numero degli animali su cui le prove sono state interrotte prima del tempo nonché i motivi dell'interruzione;

12) la natura, la frequenza e la durata degli effetti collaterali negativi osservati;

13) insorgenza e decorso di tutte le eventuali malattie intercorrenti;

14) tutte le informazioni relative ai medicinali (diversi dalla specialità in esame) che sono stati somministrati precedentemente o contemporaneamente alla specialità studiata oppure durante il periodo di osservazione e indicazioni sulle interazioni rilevate;

15) una discussione obiettiva dei risultati ottenuti che porti a conclusioni sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale.

D. CONCLUSIONI GENERALI

È necessario esporre le conclusioni generali su tutti i risultati delle prove e delle sperimentazioni svolte in conformità delle disposizioni contenute nelle parti 7 e 8. Tali conclusioni devono contenere una discussione obiettiva dei risultati ottenuti e devono condurre ad una conclusione sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale veterinario ad azione immunologica.

E. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Devono essere elencate in dettaglio tutte le indicazioni bibliografiche citate nel sommario di cui alla sezione A.

ALLEGATO II

Scheda di segnalazione alle Autorità Competenti di casi di Sospetta Reazione Avversa

Scheda da inviare a:	RISERVATO
1) Ministero della Salute Dipartimento per la Sanità Pubblica Veterinaria, la Nutrizione e la Sicurezza degli Alimenti – Ufficio XI **2) Centri Regionali di Farmacovigilanza di competenza** *(ove il centro non sia ancora stato attivato inviare la scheda al competente Assessorato alla Sanità – servizi veterinari)*	*Solo ad uso dell'ufficio* **Numero di riferimento della segnalazione**

IDENTIFICAZIONE	NOME ED INDIRIZZO DEL MITTENTE	NOME & INDIRIZZO DEL PAZIENTE e/o DETENTORE DELL'ANIMALE
Argomenti attinenti la sicurezza negli animali ☐ negli esseri umani ☐ **Assenza di efficacia attesa** ☐ **Argomenti attinenti i tempi di attesa** ☐ **Problemi di impatto ambientale** ☐	Veterinario ☐ Farmacista ☐ Altro ☐ n° di telefono: n° di Fax :	

PAZIENTE (I) *Animale(i)* ☐ *Uomo* ☐ *(per l'uomo riempire solo l'età e il sesso sotto riportati)*

Specie	Razza	Sesso:	Status	Età	Peso	Motivo del trattamento
		Femminile ☐ Maschile ☐	Sterilizzato/castrato ☐ In gravidanza ☐			

MEDICINALI VETERINARI SOMMINISTRATI PRIMA DELLA SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

(se il numero di prodotti somministrati contemporaneamente eccede il numero di colonne della tabella disponibili, si prega di duplicare questa scheda)

	1	2	3
Nome del medicinale veterinario somministrato			
Forma farmaceutica e dosaggio (es.: compresse da 100 mg)			
Numero di autorizzazione all'immissione in commercio			
Numero del lotto			
Via/sito di somministrazione			
Posologia / Frequenza			

Durata del trattamento/ Esposizione Data di Inizio Data di fine			
Persona che ha somministrato il medicinale (veterinario, proprietario, altro)			
Pensi che la reazione sia dovuta a questo prodotto?	Si ☐ / No ☐	Si ☐ / No ☐	Si ☐ / No ☐
E' stato informato il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ?	Si ☐ / No ☐	Si ☐ / No ☐	Si ☐ / No ☐

DATA DI INIZIO DELLA SOSPETTA REAZIONE AVVERSA ___/___/___	**Tempo intercorso tra la somministrazione** e l'evento espresso in minuti, ore o giorni	Numero di soggetti trattati _____ Numero di soggetti che hanno manifestato reazioni _____ Numero di decessi _____	Durata della reazione avvers espressa in minuti, ore o giorni

DESCRIZIONE DELL'EVENTO (*questioni attinenti la sicurezza degli animali o dell'uomo/ l' assenza di efficacia attesa/ i temp di attesa/ i problemi di impatto ambientale)*

Si indichi anche se la reazione è stata trattata, come, con che cosa e con quale risultato

ULTERIORI DATI RILEVANTI (si prega di allegare ulteriore documentazione se si ritiene necessario es. indagini realizz o in atto, una copia del referto medico relativo casi umani)

REAZIONE NELL'UOMO
Se il caso riportato si riferisce all'essere umano, si prega anche di compilare i dettagli sull'esposizione sotto-riportati

- Contatto con l'animale sottoposto a trattamento ☐
- Ingestione orale ☐
- Esposizione topica ☐
- Esposizione oculare ☐
- Esposizione per iniezione ☐ dito ☐ mano ☐ articolazione ☐ altro ☐
- Altro(intenzionale....) ☐

Dose di esposizione:

Se non si desidera che il proprio nome ed indirizzo siano inviati al titolare dell'AIC qualora siano richieste ulteriori informazioni, si prega di sbarrare la casella ☐

Data: **Località:** **Nome e firma del mittente:**

Altro recapito (telefono) (se differente dal numero indicato a pag. 1)

ALLEGATO III

MODELLO DI PRESCRIZIONE MEDICO VETERINARIA

1. Modello di ricetta medico veterinaria richiamato all'articolo 118, da utilizzare per la prescrizione dei medicinali di cui all' articolo 11 e all'articolo 76, commi 3, 5 e 7.

MODELLO DI PRESCRIZIONE MEDICO-VETERINARIA

A) PARTE DA COMPILARSI A CURA DEL MEDICO-VETERINARIO PRESCRITTORE

1) Medico veterinario prescrittore:

cognome e nome ....

indirizzo ....

A.S.L. di residenza ....

numero di iscrizione all'albo ....

2) Destinatario della fornitura:

proprietario degli animali ....

via .... frazione ....

comune .... (provincia di ....) A.S.L. ....

codice allevamento (se previsto) ....

3) Diagnosi (da indicare solo sulla copia che rimane al veterinario) ....

....

....

4) Medicinali da fornire:

Nome	Confezione e quantita'	Posologia e durata del trattamento
....	....	....
....	....	....
....	....	....

☐ Rifornimento per scorta dell'impianto

☐ Rifornimento per scorta propria

5) Tempo di sospensione:

a)	b)	c)	d) ....
....	....	....	....
....	....	....	....
....	....	....	....

6) Identificazione degli animali/dell'animale:

N.	Specie	Marca auric./ tatuaggio/box,ecc ove necessario	Razza	Sesso	Categoria
....	....	....	....	....	....
....	....	....	....	....	....
....	....	....	....	....	....

....

7) Copia del presente modello:

a) deve essere inviata alla A.S.L.;

b) non deve essere inviata alla A.S.L.

Localita' .... Data ....

Timbro e firma ....

B) PARTE DA COMPILARSI A CURA DEL TITOLARE O CONDUTTORE DELL'IMPIANTO

(Solo nel caso di fornitura per scorta ai sensi dell'art. 34):

Estremi autorizzazione A.S.L. ....

Timbro e firma del titolare/conduttore ....

C) PARTE DA COMPILARSI A CURA DEL FARMACISTA:

Timbro del venditore .... Data di consegna ....

Localita' ....

Firma del farmacista ....

2. Il modello di ricetta medico-veterinaria di cui al paragrafo 1, è anche utilizzato per acquistare le scorte di medicinali veterinari di cui all'articolo 80, commi 1 e 4. In tale caso il medico veterinario evidenzia, alla voce "medicinali da fornire", la dicitura "Rifornimento per scorta dell'impianto" oppure la dicitura "Rifornimento per scorta propria", sbarrando gli spazi relativi alle voci che non interessano.

Detto modello deve essere utilizzato anche per la prescrizione di medicinali veterinari contenenti sostanze ad azione estrogena, androgena e gestagena nonché altre sostanze ad azione anabolizzante autorizzati in confezioni destinate esclusivamente ad animali da compagnia.

3. Il modello di ricetta di cui al paragrafo 1 è composto di fogli sovrapposti, autocopianti di cui:

l'originale colorato in rosa riporta la dicitura "copia per il farmacista;

la prima copia colorata in giallo riporta la dicitura "copia per l'utilizzazione finale";

la seconda copia, colorata in azzurro, riporta la dicitura "copia destinata alla ASL competente per territorio", dove ha sede l'utilizzazione finale;

la terza copia, colorata in bianco, riporta la dicitura "copia per il veterinario"

La ricetta deve essere compilata in ogni sua parte e firmata utilizzando penna a inchiostro indelebile.

4. La ricetta ripetibile di cui all'art. 76, comma 6, ha la validità di tre mesi dalla data di rilascio e può essere riutilizzata per un massimo di cinque volte. Scaduto tale termine, il farmacista ritira la prescrizione.

5. Per la ricetta non ripetibile, nei casi previsti dal presente decreto e fatti salvi i casi previsti al paragrafo 1 nonché le norme più severe prescritte per particolari categorie di medicinali, è utilizzata la formulazione di ricetta prevista ai sensi dell'art. 167 del testo unico delle leggi sanitarie integrata con l'indicazione della specie animale cui è destinato il medicinale prescritto. La prescrizione viene rilasciata in un unico esemplare dal medico veterinario e trattenuta dal farmacista secondo le modalità previste dall'articolo 71, comma 4.

NOTE

AVVERTENZA:

Il testo delle note qui pubblicato è stato redatto dall'amministrazione competente per materia, ai sensi dell'art. 10, commi 2 e 3 del testo unico delle disposizioni sulla promulgazione delle leggi, sull'emanazione dei decreti del Presidente della Repubblica e sulle pubblicazioni ufficiali della Repubblica italiana, approvato con D.P.R. 28 dicembre 1985, n. 1092, al solo fine di facilitare la lettura delle disposizioni di legge modificate o alle quali è operato il rinvio. Restano invariati il valore e l'efficacia degli atti legislativi qui trascritti.

— Per le direttive CEE vengono forniti gli estremi di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale delle Comunità europee (GUCE).

Note alle premesse:

— L'art. 76 della Costituzione stabilisce che l'esercizio della funzione legislativa non può essere delegato al Governo se non con determinazione di principi e criteri direttivi e soltanto per tempo limitato e per oggetti definiti.

— L'art. 87 della Costituzione conferisce, tra l'altro, al Presidente della Repubblica il potere di promulgare le leggi e di emanare i decreti aventi valore di legge ed i regolamenti.

— Si riporta il testo dell'art. 1, commi 1 e 3, e l'allegato *A* della legge 18 aprile 2005, n. 62, recante: « Disposizioni per l'adempimento di obblighi derivanti dall'appartenenza dell'Italia alle Comunità europee. Legge comunitaria 2004», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* 27 aprile 2005, n. 96, S.O.:

«Art. 1 *(Delega al Governo per l'attuazione di direttive comunitarie).* — 1. Il Governo è delegato ad adottare, entro il termine di diciotto mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, i decreti legislativi recanti le norme occorrenti per dare attuazione alle direttive comprese negli elenchi di cui agli allegati *A* e *B*.

2. *(Omissis).*

3. Gli schemi dei decreti legislativi recanti attuazione delle direttive comprese nell'elenco di cui all'allegato *B*, nonché, qualora sia previsto il ricorso a sanzioni penali, quelli relativi all'attuazione delle direttive elencate nell'allegato *A*, sono trasmessi, dopo l'acquisizione degli altri pareri previsti dalla legge, alla Camera dei deputati e al Senato della Repubblica perché su di essi sia espresso il parere dei competenti organi parlamentari. Decorsi quaranta giorni dalla data di trasmissione, i decreti sono emanati anche in mancanza del parere. Qualora il termine per l'espressione del parere parlamentare di cui al presente comma, ovvero i diversi termini previsti dai commi 4 e 8, scadano nei trenta giorni che precedono la scadenza dei termini previsti ai commi 1 o 5 o successivamente, questi ultimi sono prorogati di novanta giorni.».

«ALLEGATO *A*
(Art. 1, commi 1 e 3)

2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano.

2003/38/CE del Consiglio, del 13 maggio 2003, che modifica la direttiva 78/660/CEE relativa ai conti annuali di taluni tipi di società per quanto concerne gli importi espressi in euro.

2003/73/CE della Commissione, del 24 luglio 2003, recante modifica dell'allegato III della direttiva 1999/94/CE del Parlamento europeo e del Consiglio.

2003/93/CE del Consiglio, del 7 ottobre 2003, che modifica la direttiva 77/799/CEE relativa alla reciproca assistenza fra le autorità competenti degli Stati membri nel settore delle imposte dirette e indirette.

2003/94/CE della Commissione, dell'8 ottobre 2003, che stabilisce i principi e le linee direttrici delle buone prassi di fabbricazione relative ai medicinali per uso umano e ai medicinali per uso umano in fase di sperimentazione.

2003/98/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 17 novembre 2003, relativa al riutilizzo dell'informazione del settore pubblico.

2003/122/Euratom del Consiglio, del 22 dicembre 2003, sul controllo delle sorgenti radioattive sigillate ad alta attività e delle sorgenti orfane.

2004/6/CE della Commissione, del 20 gennaio 2004, che deroga alla direttiva 2001/15/CE al fine di differire l'applicazione del divieto di commercio di taluni prodotti.

2004/28/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che modifica la direttiva 2001/82/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali veterinari.

2004/42/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 21 aprile 2004, relativa alla limitazione delle emissioni di composti organici volatili dovute all'uso di solventi organici in talune pitture e vernici e in taluni prodotti per carrozzeria e recante modifica della direttiva 1999/13/CE.».

— Il decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, reca: «Attuazione delle direttive n. 81/851/CEE, n. 81/852/CEE, n. 87/20/CEE e n. 90/676/CEE relative ai medicinali veterinari».

— La direttiva 2004/28/CE è pubblicata nella GUCE n. L 136 del 30 aprile 2004.

— La direttiva 2001/82/CE è pubblicata nella GUCE n. L 311 del 28 novembre 2001.

— Il decreto legislativo 4 febbraio 1993, n. 66 reca: «Attuazione delle direttive 90/677/CEE e 92/18/CEE in materia di medicinali veterinari e disposizioni complementari per i medicinali veterinari ad azione immunologia».

— Il decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 110, reca: «Attuazione della direttiva 92/74/CEE, in materia di medicinali omeopatici veterinari».

— Il decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 47, reca: «Attuazione delle direttive 93/40/CEE e 93/41/CEE in materia di medicinali veterinari.».

— Il decreto legislativo 4 agosto 1999, n. 336, reca: «Attuazione delle direttive 96/22/CE e 96/23/CE concernenti il divieto di utilizzazione di talune sostanze ad azione ormonica, tireostatica e delle sostanze (β)-agoniste nelle produzioni di animali e le misure di controllo su talune sostanze e sui loro residui negli animali vivi e nei loro prodotti».

— Il decreto del Ministero della sanità 16 maggio 2001, n. 306, reca: «Regolamento relativo alla distribuzione dei medicinali veterinari in applicazione degli articoli 31 e 32 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, e successive modifiche».

— Il regolamento (CE) n. 726/2004 è pubblicato nella GUCE n. L 136 del 30 aprile 2004.

— Il regolamento (CEE) n. 2377/1990 è pubblicato nella GUCE n. L 224 del 18 agosto 1990.

Note all'art. 1:

— Per il regolamento (CEE) n. 2377/90, vedi note alle premesse.

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004, vedi note alle premesse.

Note all'art. 3:

— Il decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 90, reca: «Attuazione della direttiva 90/167/CEE con la quale sono stabilite le condizioni di preparazione, immissione sul mercato ed utilizzazione dei mangimi medicati nella Comunità».

— Il decreto del Ministro della sanità 17 marzo 1994, n. 287, reca: «Regolamento recante norme sulla produzione, l'impiego ed il controllo dei medicinali veterinari immunologici inattivati, aventi caratteristiche di vaccini stabulogeni ed autovaccini».

— Il regolamento (CE) n. 181/2003 è pubblicato nella GUCE n. L 268 del 18 ottobre 2003.

— Il decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 538, reca: «Attuazione della direttiva 92/25/CEE riguardante la distribuzione all'ingrosso dei medicinali per uso umano».

Note all'art. 5:

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004, vedi note alle premesse.

Note all'art. 6:

— Per il regolamento (CEE) n. 2377/90, vedi note alle premesse.

— La decisione n. 93/623/CEE è pubblicata nella GUCE n. L 298 del 3 dicembre 1993.

— La decisione 2000/68/CEE è pubblicata nella GUCE n. L 23 del 28 gennaio 2000.

Nota all'art. 11:

— Per il regolamento (CEE) n. 2377/90, vedi note alle premesse.

Note all'art. 12:

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004, vedi note alle premesse.

— Per il regolamento (CEE) n. 2377/90, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 13:

— Per il regolamento (CEE) n. 2377/90, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 14:

— Per il regolamento (CEE) n. 2377/90, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 20:

— Per il regolamento (CEE) n. 2377/90, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 23:

— Per il regolamento (CEE) n. 2377/90, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 29:

— La legge 7 agosto 1990, n. 241, reca: «Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi».

Nota all'art. 31:

— La direttiva 2003/74/CE è pubblicata nella GUCE n. L 262 del 14 ottobre 2003.

Nota all'art. 38:

— Per la direttiva 2001/82/CE, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 44:

— La direttiva 87/22/CE è pubblicata nella GUCE n. L 15 del 17 gennaio 1987.

Nota all'art. 58:

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 66:

— La legge 19 novembre 1990, n. 341, reca: «Riforma degli ordinamenti didattici universitari».

Nota all'art. 68:

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 70:

— Per il decreto legislativo 3 marzo 1993, n. 90, vedi note all'art. 3.

Nota all'art. 79:

— Per la direttiva 2003/74/CE vedi nota all'art. 31.

Nota all'art. 81:

— Per la direttiva 2003/74/CE, vedi nota all'art. 31.

Nota all'art. 84:

— Si riporta il testo dell'art. 2 del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 116, recante: «Attuazione della direttiva n. 86/609/CEE in materia di protezione degli animali utilizzati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici».

«Art. 2. — 1. Ai sensi del presente decreto si intende per:

a) "animale" non altrimenti specificato: qualsiasi vertebrato vivo non umano, ivi comprese le forme larvali autonome capaci o non di riprodursi a esclusione di altre forme fetali o embrionali;

b) "animali da esperimento": ogni animale utilizzato o da utilizzare in esperimenti;

c) "animali da allevamento": animali allevati appositamente per essere impiegati in esperimenti in stabilimenti approvati dalla autorità competente o registrati presso quest'ultima;

d) "esperimento": l'impiego di un animale a fini sperimentali o ad altri fini scientifici che può causare dolore, sofferenza, angoscia o danni temporanei durevoli, compresa qualsiasi azione che intenda o possa determinare la nascita di un animale in queste condizioni, ma esclusi i metodi meno dolorosi di uccisione o di marcatura di un animale comunemente accettati come umanitari; un esperimento comincia quando un animale è preparato per la prima volta ai fini dell'esperimento e termina quando non occorrano ulteriori osservazioni per l'esperimento in corso; l'eliminazione del dolore, della sofferenza, dell'angoscia o dei danni durevoli, grazie alla corretta applicazione di un anestetico, di un analgesico o di altri metodi, non pone l'utilizzazione di un animale al di fuori dell'ambito di questa definizione. Sono escluse le pratiche agricole o cliniche veterinarie non sperimentali;

e) "autorità responsabile del controllo degli esperimenti": Ministero della sanità;

f) "persona competente": chiunque sia provvisto del titolo idoneo a svolgere le funzioni previste nel presente decreto;

g) "stabilimento": qualsiasi impianto, edificio, gruppo di edifici o altri locali; può comprendere anche un luogo non completamente chiuso o coperto e strutture mobili;

h) «stabilimento di allevamento»: qualsiasi stabilimento in cui gli animali vengono allevati allo scopo di essere successivamente utilizzati in esperimenti;

i) "stabilimento fornitore": qualsiasi stabilimento diverso da quello di allevamento, che fornisce animali destinati ad essere utilizzati in esperimenti;

j) “stabilimento utilizzatore”: qualsiasi stabilimento in cui gli animali vengono utilizzati in esperimenti;

k) “adeguatamente anestetizzato”: privato della sensibilità mediante metodi di anestesia locale oppure generale, conformi alla pratica veterinaria;

l) “uccisione con metodi umanitari”: uccisione di un animale in condizioni che comportino, secondo la specie, la minore sofferenza fisica e psicologica».

— Per la direttiva n. 2003/74/CE, vedi nota all’art. 31.

— Si riporta il testo degli articoli 14 e 42 del decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, recante: «Testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza».

Art. 14 (Legge 22 dicembre 1975, n. 685, art. 12) *(Criteri per la formazione delle tabelle)*. — 1. La inclusione delle sostanze stupefacenti o psicotrope nelle tabelle di cui all’art. 13 è effettuata in base ai seguenti criteri:

a) nella tabella I sono indicati:

1) l’oppio e i materiali da cui possono essere ottenute le sostanze oppiacee naturali, estraibili dal papavero sonnifero; gli alcaloidi ad azione narcotico-analgesica da esso estraibili; le sostanze ottenute per trasformazione chimica di quelle prima indicate; le sostanze ottenibili per sintesi che siano riconducibili, per struttura chimica o per effetti, a quelle oppiacee precedentemente indicate; eventuali intermedi per la loro sintesi;

2) le foglie di coca e gli alcaloidi ad azione eccitante sul sistema nervoso centrale da queste estraibili; le sostanze ad azione analoga ottenute per trasformazione chimica degli alcaloidi sopra indicati oppure per sintesi;

3) le sostanze di tipo amfetaminico ad azione eccitante sul sistema nervoso centrale;

4) ogni altra sostanza che produca effetti sul sistema nervoso centrale ed abbia capacità di determinare dipendenza fisica o psichica dello stesso ordine o di ordine superiore a quelle precedentemente indicate;

5) gli indolici, siano essi derivati triptaminici che lisergici, e i derivati feniletilamminici, che abbiano effetti allucinogeni o che possano provocare distorsioni sensoriali;

6) la cannabis indica, i prodotti da essa ottenuti; i tetraidrocannabinoli, i loro analoghi naturali, le sostanze ottenute per sintesi o semisintesi che siano ad essi riconducibili per struttura chimica o per effetto farmaco-tossicologico;

7) ogni altra pianta i cui principi attivi possono provocare allucinazioni o gravi distorsioni sensoriali e tutte le sostanze ottenute per estrazione o per sintesi chimica che provocano la stessa tipologia di effetti a carico del sistema nervoso centrale;

b) nella sezione A della tabella II sono indicati:

1) i medicinali contenenti le sostanze analgesiche oppiacee naturali, di semisintesi e di sintesi;

2) i medicinali di cui all’allegato III-*bis* al presente testo unico;

3) i medicinali contenenti sostanze di corrente impiego terapeutico per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di grave dipendenza fisica o psichica;

4) i barbiturici che hanno notevole capacità di indurre dipendenza fisica o psichica o entrambe, nonché altre sostanze ad effetto ipnotico-sedativo ad essi assimilabili ed i medicinali che li contengono;

c) nella sezione B della tabella II sono indicati:

1) i medicinali che contengono sostanze di corrente impiego terapeutico per le quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica dì intensità e gravità minori di quelli prodotti dai medicinali elencati nella sezione A;

2) i barbiturici ad azione antiepilettica e i barbiturici con breve durata d’azione;

3) le benzodiazepine, i derivati pirazolopirimidinici ed i loro analoghi ad azione ansiolitica o psicostimolante che possono dar luogo al pericolo di abuso e generare farmacodipendenza;

d) nella sezione C della tabella II sono indicati:

1) le composizioni medicinali contenenti le sostanze elencate nella tabella II, sezione B, da sole o in associazione con altri principi attivi, per i quali sono stati accertati concreti pericoli di induzione di dipendenza fisica o psichica;

e) nella sezione D della tabella II sono indicati:

1) le composizioni medicinali contenenti le sostanze elencate nella tabella II, sezioni A o B, da sole o in associazione con altri principi attivi quando per la loro composizione qualitativa e quantitativa e per le modalità del loro uso, presentano rischi di abuso o farmacodipendenza di grado inferiore a quello delle composizioni medicinali comprese nella tabella II, sezioni A e C, e pertanto non sono assoggettate alla disciplina delle sostanze che entrano a far parte della loro composizione;

2) le composizioni medicinali ad uso parenterale a base di benzodiazepine;

3) le composizioni medicinali per uso diverso da quello iniettabile, le quali, in associazione con altri principi attivi non stupefacenti contengono alcaloidi totali dell’oppio con equivalente ponderale in morfina non superiore allo 0,05 per cento in peso espresso come base anidra; le suddette composizioni medicinali devono essere tali da impedire praticamente il recupero dello stupefacente con facili ed estemporanei procedimenti estrattivi;

f) nella sezione E della tabella II sono indicati:

1) le composizioni medicinali contenenti le sostanze elencate nella tabella II, sezioni A o B, da sole o in associazione con altri principi attivi, quando per la loro composizione qualitativa e quantitativa o per le modalità del loro uso, possono dar luogo a pericolo di abuso o generare farmacodipendenza di grado inferiore a quello delle composizioni medicinali elencate nella tabella II, sezioni A, C o D.

2. Nelle tabelle I e II sono compresi, ai fini della applicazione del presente testo unico, tutti gli isomeri, gli esteri, gli eteri, ed i sali anche relativi agli isomeri, esteri ed eteri, nonché gli stereoisomeri nei casi in cui possono essere prodotti, relativi alle sostanze ed ai preparati inclusi nelle tabelle, salvo sia fatta espressa eccezione.

3. Le sostanze incluse nelle tabelle sono indicate con la denominazione comune internazionale, il nome chimico, la denominazione comune italiana o l’acronimo, se esiste. E, tuttavia, ritenuto sufficiente, ai fini della applicazione del presente testo unico, che nelle tabelle la sostanza sia indicata con almeno una delle denominazioni sopra indicate, purché idonea ad identificarla.

4. Le sostanze e le piante di cui al comma 1, lettera *a)*, sono soggette alla disciplina del presente testo unico anche quando si presentano sotto ogni forma di prodotto, miscuglio o miscela».

Art. 42. (Legge 22 dicembre 1975, n. 635, art. 42 - legge 26 giugno 1990, n. 162, art. 10, comma 1) *(Acquisto di medicinali a base di sostanze stupefacenti e di sostanze psicotrope da parte di medici chirurghi)*. — 1. I medici chirurghi ed i medici veterinari, i direttori sanitari o responsabili di ospedali, case di cura in genere, prive dell’unità operativa di farmacia, e titolari di gabinetto per l’esercizio delle professioni sanitarie qualora, per le normali esigenze terapeutiche, si determini la necessità di approvvigionarsi di medicinali a base di sostanze stupefacenti o psicotrope compresi nella tabella II, sezioni A, B e C, di cui all’art. 14, devono farne richiesta scritta in triplice copia alla farmacia o al grossista di medicinali. La prima delle predette copie rimane per documentazione al richiedente; le altre due devono essere rimesse alla farmacia o alla ditta all’ingrosso; queste ultime ne trattengono una per il proprio discarico e trasmettono l’altra all’azienda sanitaria locale a cui fanno riferimento.

2. Salvo che il fatto costituisca reato, l’acquisto dei predetti medicinali in misura eccedente in modo apprezzabile quelle occorrenti per le normali necessità è punito con la sanzione amministrativa del pagamento di una somma da euro 100 ad euro 500.

3. I direttori sanitari ed i titolari di gabinetto di cui al comma 1 debbono tenere un registro di carico e scarico dei medicinali acquistati, nel quale devono specificare l'impiego dei medicinali stessi.

4. Detto registro deve essere vidimato e firmato in ciascuna pagina dall'autorità sanitaria locale».

Nota all'art. 86:

— La direttiva n. 2003/74/CE è pubblicata nella GUCE n. L 262 del 14 ottobre 2003, ed è stata attuata con decreto legislativo 16 marzo 2006, n. 158, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 98 del 28 aprile 2006.

Note all'art. 87:

— Per la direttiva n. 2003/74/CE, vedi nota all'art. 31.

— Per il decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, vedi note all'art. 84.

Nota all'art. 89:

— Si riporta il testo dell'art. 6-*octies* del decreto-legge 30 dicembre 2004, n. 314, convertito, con modificazioni, dalla legge 1º marzo 2005, n. 26, recante: «Proroga dei termini»:

«Art. 6-*octies (Codice a barre sulle confezioni dei medicinali veterinari).* — 1. Il termine per l'applicazione di un codice a barre relativo alla distribuzione dei medicinali veterinari, di cui all'art. 13-*undecies*, comma 1, del decreto-legge 25 ottobre 2002, n. 236, convertito, con modificazioni, dalla legge 27 dicembre 2002, n. 284, è prorogato al 31 dicembre 2007».

Nota all'art. 95:

— Per la legge 19 novembre 1990, n. 341, vedi nota all'art. 66.

Nota all'art. 96:

— Il regolamento (CE) n. 1084/2003 è pubblicato nella GUCE n. L 159 del 27 giugno 2003.

Nota all'art. 102:

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004, vedi nota all'art. 31.

Note all'art. 110:

— Il regolamento (CE) n. 297/1995 è pubblicato nella GUCE n. L 35 del 15 febbraio 1995.

— Si riporta il testo dell'art. 5, comma 12, della legge 29 dicembre 1990, n. 407, recante: «Disposizioni diverse per l'attuazione della manovra di finanza pubblica 1991-1993».

«12. Con decreto del Ministro della sanità, da emanarsi entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, sono fissati le tariffe e i diritti spettanti al Ministero della sanità all'Istituto superiore di sanità e all'Istituto superiore per la prevenzione e la sicurezza del lavoro, per prestazioni rese a richiesta e ad utilità di soggetti interessati, tenendo conto del costo reale dei servizi resi e del valore economico delle operazioni di riferimento; le relative entrate sono utilizzate per le attività di controllo, di programmazione, di informazione e di educazione sanitaria del Ministero della sanità e degli Istituti superiori predetti».

— Per il regolamento (CE) n. 726/2004, vedi note alle premesse.

Nota all'art. 118:

— Si riporta il testo dell'art. 13 della legge 4 febbraio 2005, n. 11, recante: «Norme generali sulla partecipazione dell'Italia al processo normativo dell'Unione europea e sulle procedure di esecuzione degli obblighi comunitari.».

«Art. 13 *(Adeguamenti tecnici).* — 1. Alle norme comunitarie non autonomamente applicabili, che modificano modalità esecutive e caratteristiche di ordine tecnico di direttive già recepite nell'ordinamento nazionale, è data attuazione, nelle materie di cui all'art. 117, secondo comma, della Costituzione, con decreto del Ministro competente per materia, che ne dà tempestiva comunicazione alla Presidenza del Consiglio dei Ministri - Dipartimento per le politiche comunitarie.

2. In relazione a quanto disposto dall'art. 117, quinto comma, della Costituzione, i provvedimenti di cui al presente articolo possono essere adottati nelle materie di competenza legislativa delle regioni e delle province autonome al fine di porre rimedio all'eventuale inerzia dei suddetti enti nel dare attuazione a norme comunitarie. In tale caso, i provvedimenti statali adottati si applicano, per le regioni e le province autonome nelle quali non sia ancora in vigore la propria normativa di attuazione, a decorrere dalla scadenza del termine stabilito per l'attuazione della rispettiva normativa comunitaria e perdono comunque efficacia dalla data di entrata in vigore della normativa di attuazione di ciascuna regione e provincia autonoma. I provvedimenti recano l'esplicita indicazione della natura sostitutiva del potere esercitato e del carattere cedevole delle disposizioni in essi contenute».

Note all'art. 120:

— Per il decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, decreto legislativo 24 febbraio 1997, n. 47, decreto legislativo 4 febbraio 1993, n. 66, decreto legislativo 17 marzo 1995, n. 110 e il decreto del Ministero della sanità 16 maggio 2001, n. 306, vedi note alle premesse.

— Si riporta il testo dell'art. 11, comma 3, del decreto legislativo 27 gennaio 1992, n. 119, recante: «Attuazione delle direttive n. 81/851/CEE, n. 81/852/CEE, n. 87/20/CEE e n. 90/676/CEE relative ai medicinali veterinari.».

«3. Il Ministro della sanità, con proprio decreto da pubblicarsi nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana adotta i principi e i criteri informatori di cui al comma 1, lettera *e)*, nonché i principi informatori particolareggiati approvati dalla Comunità economica europea».

— Si riporta il testo dell'art. 4 del decreto legislativo 4 febbraio 1993, n. 66, recante: «Attuazione delle direttive 90/677/CEE e 92/18/CEE in materia di medicinali veterinari e disposizioni complementari per i medicinali veterinari ad azione immunologica.», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* 18 marzo 1993, n. 64, supplemento ordinario.

«Art. 4. — 1. Qualora ritenga necessario sottoporre a controllo un lotto fabbricato in un altro Stato membro e riconosciuto conforme alle disposizioni nazionali dalle competenti autorità di quello Stato o di altro Stato membro, il Ministero della sanità deve preventivamente esaminare i resoconti del controllo ufficiale del lotto in questione e darne comunicazione alla Commissione delle Comunità europee, sempre che ciò sia giustificato da differenti condizioni veterinarie nei confronti dello Stato membro in questione.

2. L'esame di cui al comma 1 deve essere completato ed i risultati notificati al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio entro 60 giorni dal ricevimento dei campioni, salvo il caso in cui sia necessario un periodo più lungo e di ciò deve essere informata la Commissione delle Comunità europee».

Note all'art. 121:

— L'art. 117, quinto comma della Costituzione, così recita:

«Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, nelle materie di loro competenza, partecipano alle decisioni dirette alla formazione degli atti normativi comunitari e provvedono all'attuazione e all'esecuzione degli accordi internazionali e degli atti dell'Unione

europea, nel rispetto delle norme di procedura stabilite da legge dello Stato, che disciplina le modalità di esercizio del potere sostitutivo in caso di inadempienza.».

— Gli articoli 16, comma 3, e 11, comma 8, della legge 4 febbraio 2005, n. 11, citata all'art. 118, costì recano:

«Art. 16 *(Attuazione delle direttive comunitarie da parte delle regioni e delle province autonome).* — 1. - 2. *(Omissis).*

3. Ai fini di cui all'art. 117, quinto comma, della Costituzione, le disposizioni legislative adottate dallo Stato per l'adempimento degli obblighi comunitari, nelle materie di competenza legislativa delle regioni e delle province autonome, si applicano, per le regioni e le province autonome, alle condizioni e secondo la procedura di cui all'art. 11, comma 8, secondo periodo.».

Art. 11 *(Attuazione in via regolamentare e amministrativa).* — 1. - 7. *(Omissis).*

8. In relazione a quanto disposto dall'art. 117, quinto comma, della Costituzione, gli atti normativi di cui al presente articolo possono essere adottati nelle materie di competenza legislativa delle regioni e delle province autonome al fine di porre rimedio all'eventuale inerzia dei suddetti enti nel dare attuazione a norme comunitarie. In tale caso, gli atti normativi statali adottati si applicano, per le regioni e le province autonome nelle quali non sia ancora in vigore la propria normativa di attuazione, a decorrere dalla scadenza del termine stabilito per l'attuazione della rispettiva normativa comunitaria, perdono comunque efficacia dalla data di entrata in vigore della normativa di attuazione di ciascuna regione e provincia autonoma e recano l'esplicita indicazione della natura sostitutiva del potere esercitato e del carattere cedevole delle disposizioni in essi contenute. I predetti atti normativi sono sottoposti al preventivo esame della conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.».

— Per la direttiva 2004/28/CE, vedi note alle premesse.

06G0211

AUGUSTA IANNINI, *direttore* FRANCESCO NOCITA, *redattore*

(G602034/1) Roma, 2006 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

cap	località	libreria	indirizzo	pref.	tel.	fax
95024	**ACIREALE (CT)**	CARTOLIBRERIA LEGISLATIVA S.G.C. ESSEGICI	Via Caronda, 8-10	095	7647982	7647982
00041	**ALBANO LAZIALE (RM)**	LIBRERIA CARACUZZO	Corso Matteotti, 201	06	9320073	93260286
60121	**ANCONA**	LIBRERIA FOGOLA	Piazza Cavour, 4-5-6	071	2074606	2060205
83100	**AVELLINO**	LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI	Via Matteotti, 30/32	0825	30597	248957
81031	**AVERSA (CE)**	LIBRERIA CLA.ROS	Via L. Da Vinci, 18	081	8902431	8902431
70124	**BARI**	CARTOLIBRERIA QUINTILIANO	Via Arcidiacono Giovanni, 9	080	5042665	5610818
70121	**BARI**	LIBRERIA UNIVERSITÀ E PROFESSIONI	Via Crisanzio, 16	080	5212142	5243613
13900	**BIELLA**	LIBRERIA GIOVANNACCI	Via Italia, 14	015	2522313	34983
40132	**BOLOGNA**	LIBRERIA GIURIDICA EDINFORM	Via Ercole Nani, 2/A	051	4218740	4210565
40124	**BOLOGNA**	LIBRERIA GIURIDICA - LE NOVITÀ DEL DIRITTO	Via delle Tovaglie, 35/A	051	3399048	3394340
21052	**BUSTO ARSIZIO (VA)**	CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO	Via Milano, 4	0331	626752	626752
91022	**CASTELVETRANO (TP)**	CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA	Via Q. Sella, 106/108	0924	45714	45714
95128	**CATANIA**	CARTOLIBRERIA LEGISLATIVA S.G.C. ESSEGICI	Via F. Riso, 56/60	095	430590	508529
88100	**CATANZARO**	LIBRERIA NISTICÒ	Via A. Daniele, 27	0961	725811	725811
66100	**CHIETI**	LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI	Via Asinio Herio, 21	0871	330261	322070
22100	**COMO**	LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI - DECA	Via Mentana, 15	031	262324	262324
87100	**COSENZA**	LIBRERIA DOMUS	Via Monte Santo, 70/A	0984	23110	23110
50129	**FIRENZE**	LIBRERIA PIROLA già ETRURIA	Via Cavour 44-46/R	055	2396320	288909
71100	**FOGGIA**	LIBRERIA PATIERNO	Via Dante, 21	0881	722064	722064
03100	**FROSINONE**	L'EDICOLA	Via Tiburtina, 224	0775	270161	270161
16121	**GENOVA**	LIBRERIA GIURIDICA	Galleria E. Martino, 9	010	565178	5705693
95014	**GIARRE (CT)**	LIBRERIA LA SEÑORITA	Via Trieste angolo Corso Europa	095	7799877	7799877
73100	**LECCE**	LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO	Via Palmieri, 30	0832	241131	303057
74015	**MARTINA FRANCA (TA)**	TUTTOUFFICIO	Via C. Battisti, 14/20	080	4839784	4839785
98122	**MESSINA**	LIBRERIA PIROLA MESSINA	Corso Cavour, 55	090	710487	662174
20100	**MILANO**	LIBRERIA CONCESSIONARIA I.P.Z.S.	Galleria Vitt. Emanuele II, 11/15	02	865236	863684
70056	**MOLFETTA (BA)**	LIBRERIA IL GHIGNO	Via Salepico, 47	080	3971365	3971365

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

cap	località	libreria	indirizzo	pref.	tel.	fax
80139	**NAPOLI**	LIBRERIA MAJOLO PAOLO	Via C. Muzy, 7	081	282543	269898
80134	**NAPOLI**	LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO	Via Tommaso Caravita, 30	081	5800765	5521954
28100	**NOVARA**	EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA	Via Costa, 32/34	0321	626764	626764
90138	**PALERMO**	LA LIBRERIA DEL TRIBUNALE	P.za V.E. Orlando, 44/45	091	6118225	552172
90138	**PALERMO**	LIBRERIA S.F. FLACCOVIO	Piazza E. Orlando, 15/19	091	334323	6112750
90145	**PALERMO**	LIBRERIA COMMISSIONARIA G. CICALA INGUAGGIATO	Via Galileo Galilei, 9	091	6828169	6822577
90133	**PALERMO**	LIBRERIA FORENSE	Via Maqueda, 185	091	6168475	6177342
43100	**PARMA**	LIBRERIA MAIOLI	Via Farini, 34/D	0521	286226	284922
06087	**PERUGIA**	CALZETTI & MARIUCCI	Via della Valtiera, 229	075	5997736	5990120
29100	**PIACENZA**	NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO	Via Quattro Novembre, 160	0523	452342	461203
59100	**PRATO**	LIBRERIA CARTOLERIA GORI	Via Ricasoli, 26	0574	22061	610353
00192	**ROMA**	LIBRERIA DE MIRANDA	Viale G. Cesare, 51/E/F/G	06	3213303	3216695
00195	**ROMA**	COMMISSIONARIA CIAMPI	Viale Carso, 55-57	06	37514396	37353442
00161	**ROMA**	L'UNIVERSITARIA	Viale Ippocrate, 99	06	4441229	4450613
00187	**ROMA**	LIBRERIA GODEL	Via Poli, 46	06	6798716	6790331
00187	**ROMA**	STAMPERIA REALE DI ROMA	Via Due Macelli, 12	06	6793268	69940034
45100	**ROVIGO**	CARTOLIBRERIA PAVANELLO	Piazza Vittorio Emanuele, 2	0425	24056	24056
63039	**SAN BENEDETTO D/T (AP)**	LIBRERIA LA BIBLIOFILA	Via Ugo Bassi, 38	0735	587513	576134
07100	**SASSARI**	MESSAGGERIE SARDE LIBRI & COSE	Piazza Castello, 11	079	230028	238183
10122	**TORINO**	LIBRERIA GIURIDICA	Via S. Agostino, 8	011	4367076	4367076
21100	**VARESE**	LIBRERIA PIROLA	Via Albuzzi, 8	0332	231386	830762
36100	**VICENZA**	LIBRERIA GALLA 1880	Viale Roma, 14	0444	225225	225238

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni dell'Istituto sono in vendita al pubblico:

- **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. in ROMA, piazza G. Verdi, 10 - ☎ 06 85082147;**
- **presso le librerie concessionarie indicate (elenco consultabile sul sito www.ipzs.it)**

L'Istituto conserva per la vendita le Gazzette degli ultimi 4 anni fino ad esaurimento. Le richieste per corrispondenza potranno essere inviate a:

Funzione Editoria - U.O. DISTRIBUZIONE
Attività Librerie concessionarie, Vendita diretta e Abbonamenti a periodici
Piazza Verdi 10, 00198 Roma
fax: 06-8508-4117
e-mail: editoriale@ipzs.it

avendo cura di specificare nell'ordine, oltre al fascicolo di GU richiesto, l'indirizzo di spedizione e di fatturazione (se diverso) ed indicando il codice fiscale per i privati. L'importo della fornitura, maggiorato di un contributo per le spese di spedizione, sarà versato in contanti alla ricezione.

Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

Per informazioni, prenotazioni o reclami attinenti agli abbonamenti oppure alla vendita della *Gazzetta Ufficiale* bisogna rivolgersi direttamente all'Amministrazione, presso l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA

Gazzetta Ufficiale Abbonamenti	Vendite	Ufficio inserzioni	Numero verde
☎ 800-864035 - Fax 06-85082520	☎ 800-864035 - Fax 06-85084117	☎ 800-864035 - Fax 06-85082242	☎ 800-864035

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO ANNO 2006 (salvo conguaglio) (*)

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE I (legislativa)

			CANONE DI ABBONAMENTO
Tipo A	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:		
	(di cui spese di spedizione € 219,04)	- annuale	€ **400,00**
	(di cui spese di spedizione € 109,52)	- semestrale	€ **220,00**
Tipo A1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:		
	(di cui spese di spedizione € 108,57)	- annuale	€ **285,00**
	(di cui spese di spedizione € 54,28)	- semestrale	€ **155,00**
Tipo B	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:		
	(di cui spese di spedizione € 19,29)	- annuale	€ **68,00**
	(di cui spese di spedizione € 9,64)	- semestrale	€ **43,00**
Tipo C	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti della CE:		
	(di cui spese di spedizione € 41,27)	- annuale	€ **168,00**
	(di cui spese di spedizione € 20,63)	- semestrale	€ **91,00**
Tipo D	Abbonamento ai fascicoli della serie destinata alle leggi e regolamenti regionali:		
	(di cui spese di spedizione € 15,31)	- annuale	€ **65,00**
	(di cui spese di spedizione € 7,65)	- semestrale	€ **40,00**
Tipo E	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:		
	(di cui spese di spedizione € 50,02)	- annuale	€ **167,00**
	(di cui spese di spedizione € 25,01)	- semestrale	€ **90,00**
Tipo F	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	(di cui spese di spedizione € 344,93)	- annuale	€ **780,00**
	(di cui spese di spedizione € 172,46)	- semestrale	€ **412,00**
Tipo F1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari con i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	(di cui spese di spedizione € 234,45)	- annuale	€ **652,00**
	(di cui spese di spedizione € 117,22)	- semestrale	€ **342,00**

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A, A1, F, F1 comprende gli indici mensili
Integrando con la somma di € **80,00** *il versamento relativo al tipo di abbonamento alla* Gazzetta Ufficiale - *parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice Repertorio Annuale Cronologico per materie anno 2005.*

BOLLETTINO DELLE ESTRAZIONI

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **88,00**

CONTO RIASSUNTIVO DEL TESORO

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **56,00**

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI
(Oltre le spese di spedizione)

Prezzi di vendita:		
	serie generale	€ 1,00
	serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo serie speciale, *concorsi*, prezzo unico	€ 1,50
	supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo Bollettino Estrazioni, ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo Conto Riassuntivo del Tesoro, prezzo unico	€ 6,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II (inserzioni)

Abbonamento annuo	*(di cui spese di spedizione € 120,00)*		€ **320,00**
Abbonamento semestrale	*(di cui spese di spedizione € 60,00)*		€ **185,00**
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione)		€ 1,00	

I.V.A. 20% inclusa

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo		€ **190,00**
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni		€ **180,00**
Volume separato (oltre le spese di spedizione)	€ 18,00	

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

Per l'estero i prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso. Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli, vengono stabilite, di volta in volta, in base alle copie richieste.

N.B. - Gli abbonamenti annui decorrono dal 1° gennaio al 31 dicembre, i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno e dal 1° luglio al 31 dicembre.

Restano confermati gli sconti in uso applicati ai soli costi di abbonamento

ABBONAMENTI UFFICI STATALI
Resta confermata la riduzione del 52% applicata sul solo costo di abbonamento

* tariffe postali di cui al Decreto 13 novembre 2002 (G.U. n. 289/2002) e D.P.C.M. 27 novembre 2002 n. 294 (G.U. 1/2003) per soggetti iscritti al R.O.C.